



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto del etanol sobre la estabilidad del radiofármaco  
2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa**

**TESIS**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Industria Farmacéutica

**AUTOR**

Gumercendo Raul VILA PORRAS

**ASESOR**

Dr. José Roger JUÁREZ EYZAGUIRRE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Vila G. Efecto del etanol sobre la estabilidad del radiofármaco 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2020.

---

## Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	“—”
DNI o pasaporte del autor	41621170
Código ORCID del asesor	0000-0002-1898-7590
DNI o pasaporte del asesor	10609613
Grupo de investigación	“—”
Agencia financiadora	Ninguno
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	<p>Centro de Producción de Radiofármacos Callao</p> <p>Latitud: S 12.015328 °  Longitud: W 77.097451 °  <a href="https://maps.google.com/?q=-12.0153284,-77.0974512">https://maps.google.com/?q=-12.0153284,-77.0974512</a></p> <p>Altitud: 40 m a.s.l</p> <p>Ciudad, Código postal: Callao 07036  Estado: Callao  País: Perú</p>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019
Disciplinas OCDE	<p>3.01.05 (Farmacología, Farmacia)</p> <p><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05</a></p>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Unidad de Posgrado**



**ACTA DE SUSTENTACIÓN VIRTUAL DE TESIS PARA OPTAR**  
**AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Siendo las **19:30 horas del 15 de diciembre de 2020** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de tesis, presidido por el Mg. Juan José Ponce Cobos e integrado por los siguientes miembros: Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre (asesor), Dr. César Augusto Canales Martínez y Q.F. Esp. Armando José Rivero Laverde; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"EFECTO DEL ETANOL SOBRE LA ESTABILIDAD DEL RADIOFARMACO 2-[18F]-FLUORO-2-DESOXI-D-GLUCOSA"**, presentado por el **Q.F. GUMERCINDO RAUL VILA PORRAS**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Industria Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

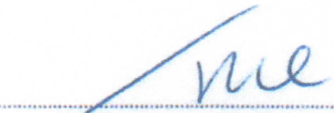
A continuación, el Jurado Evaluador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

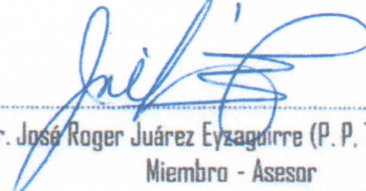
**MUY BUENO DIECIOCHO (18)**

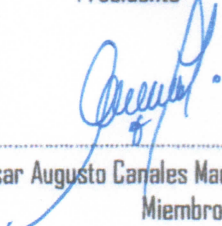
Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al **Q.F. GUMERCINDO RAUL VILA PORRAS**, el Título de Segunda Especialidad Profesional en **Industria Farmacéutica**.


Siendo las **08:30 pm** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **09:00 pm** hrs. del 15 de diciembre de 2020.

  
Mg. Juan José Ponce Cobos (P.P., T.C.)  
Presidente

  
Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre (P. P. T.C.)  
Miembro - Asesor

  
Dr. César Augusto Canales Martínez (P. Asoc. T.P.)  
Miembro

  
Q.F. Esp. Armando José Rivero Laverde (P. Asoc. T.P.)  
Miembro

Observaciones.....

## **DEDICATORIA**

A mi padre Oldadisco y mi madre Felicia,  
por brindarme su amor, apoyo y cariño a lo largo  
de toda mi vida.

A mis hijas Andrea y Sami,  
por ser el motor de mi perseverancia  
y trabajo.

A mi esposa Evelyn por ser mi apoyo y soporte  
en el logro de mis metas.

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Por ser el camino de éxito y fuente de conocimiento inagotable.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Doctor José Juárez Eyzaguirre por todo el apoyo brindado en el desarrollo de la presente investigación, su compromiso y profesionalismo me permitieron culminar con éxito el proyecto emprendido.

Al Doctor José Juárez Eyzaguirre por todo el apoyo brindado en el desarrollo de la presente investigación, su compromiso y profesionalismo me permitieron culminar con éxito el proyecto emprendido.

A los miembros de Jurado de Tesis por permitir mejorar el presente trabajo.

Al Dr. Eleazar Aliaga Rojas, del Instituto Peruano de Energía nuclear por participar como co asesor en el desarrollo de esta investigación, su compromiso permitió culminar exitosamente el estudio.

Al Equipo de profesionales del Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD, por su apoyo en el desarrollo de esta investigación.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
RESUMEN .....	vii
ABSTRACT .....	viii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Objetivos .....	2
1.1.1. Objetivo general .....	2
1.1.2. Objetivos específicos .....	2
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	3
2.1. Antecedentes .....	3
2.2. Aspectos teóricos .....	5
2.2.1. El cáncer en el Perú .....	5
2.2.2. Tomografía por emisión de positrones (PET) .....	9
2.2.3. Radiofármaco .....	12
2.2.4. Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones .....	13
2.2.5. Radiofármaco para tomografía por emisión de positrones (PET) 2- [ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( <sup>18</sup> F-fludesoxiglucosa) .....	13
2.2.6. Producción de radiofármaco para tomografía por emisión de positrones (PET) 2- [ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( <sup>18</sup> F-fludesoxiglucosa) .....	17
2.2.7. Síntesis de radiofármaco 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( <sup>18</sup> F- fludesoxiglucosa) .....	17
2.2.8. Control de calidad de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) .....	19
2.2.9. Estabilidad del radiofármaco PET 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( <sup>18</sup> F- fludesoxiglucosa) .....	20



2.2.10. Uso de etanol como estabilizante del radiofármaco PET 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( <sup>18</sup> F-fludesoxiglucosa) .....	21
 CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....	21
3.1. Tipo de investigación.....	21
3.2. Diseño metodológico .....	21
3.3. Unidad de análisis.....	22
3.4. Población de estudio .....	22
3.5. Muestra o tamaño de muestra .....	22
3.6. Hipótesis .....	22
3.7. Selección de la muestra .....	23
3.7.1 Criterios de inclusión.....	23
3.7.2. Criterios de exclusión .....	23
3.8. Técnicas e instrumentos de recolección de información .....	23
3.9. Análisis e interpretación de la información .....	23
 CAPÍTULO IV. RESULTADOS .....	24
4.1. Desarrollo de modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2desoxi-D-glucosa. ....	24
4.2. Producción de radiofármaco PET 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa .....	33
4.2.1. Descripción de producción: instalaciones, recinto y equipos de producción .....	33
4.2.2. Descripción de procedimiento de producción .....	33
4.2.3. Rendimiento final: límite de aceptación .....	34
4.3. Resultados de estudio de la influencia del etanol 0,2% en la estabilidad del radiofármaco 2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa .....	36
4.3.1. Identificación radionucleídica (Periodo de semidesintegración).....	36
4.3.2. Identificación radioquímica .....	37
4.3.3. Prueba de endotoxinas bacterianas .....	38

4.3.4. pH .....	38
4.3.5. Pureza radioquímica .....	39
4.3.6. Pureza radionucleídica.....	43
4.3.7. Pureza química (aminopoliéster kriptofix) .....	43
4.3.8. Disolventes residuales .....	44
4.3.9. Aspecto .....	45
4.3.10. Esterilidad.....	45
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN .....	46
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.....	49
CAPITULO VII. RECOMENDACIONES .....	50
CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
CAPÍTULO IX. ANEXOS .....	58

## RESUMEN

El Objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto del etanol en la estabilidad del radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa), en 20 lotes de producción del Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud del Callao. Es un estudio de tipo experimental aplicado, diseño metodológico correlacional-causal, utilizando un diseño longitudinal prospectivo en 20 lotes de producción de radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa entre julio a diciembre del 2019. Se formuló un modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa, considerando la normativa peruana vigente publicada por DIGEMID y siguiendo los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud. Se realizó la producción del radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina, monitorizando durante la producción el cumplimiento de normas de Buenas Prácticas de Manufactura. Se ejecutó el estudio para determinar el efecto de 0,2% de etanol en la estabilidad del radiofármaco; para lo cual se correlacionó la variable independiente etanol 0,2% con la variable dependiente estabilidad del radiofármaco. Del análisis de indicadores de estabilidad se obtuvo tiempo de vida media (Periodo de semidesintegración) (Min), identidad radionucleídica (KeV), identidad radioquímica (Rf), pureza radioquímica (%), pH, pureza química ( $\mu\text{g/ml}$ ), solventes residuales, concentración de etanol, concentración de acetonitrilo, endotoxinas bacterianas, esterilidad. Se concluye que 0,2% de etanol estabilizó hasta 12 horas después de la síntesis del radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa, analizado utilizando el método analítico de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 41).

**Palabras clave:** radiofármaco, 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa, estudios de estabilidad, efecto de etanol.

## ABSTRACT

The objective of this work was to determine the effect of ethanol on the stability of the radiopharmaceutical 2- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -Fludeoxyglucose), in 20 production batches of the EsSalud From Callao Radiopharmaceutical Production Center. It is an applied experimental study, correlational-causal methodological design, using a prospective longitudinal design in 20 production batches of  $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose radiopharmaceutical between July and December of 2019. A model for the stability study of PET radiopharmaceuticals was formulated as 2- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose, considering the current Peruvian regulations published by DIGEMID and following the guidelines of the World Health Organization. The production of the radiopharmaceutical 2- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose was carried out by the nucleophilic fluorination and alkaline hydrolysis method, monitoring compliance with Good Manufacturing Practices standards during production. The study was run to determine the effect of ethanol 0.2% on the stability of the radiopharmaceutical; for which the independent variable ethanol 0.2% was correlated with the dependent variable stability of the radiopharmaceutical. The analysis of stability indicators obtained half-life time (Half-life) (Min), radionuclide identity (KeV), radiochemical identity (Rf), radiochemical purity (%), pH, chemical purity ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), residual solvents, ethanol concentration, acetonitrile concentration, bacterial endotoxins, sterility. It is concluded that ethanol 0.2% stabilized up to 12 hours after the synthesis of the radiopharmaceutical 2- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose, analyzed using the analytical method of the United States Pharmacopeia (USP 41).

**Key words:** radiopharmaceutical, 2- [ $^{18}\text{F}$ ] fluoro-2-deoxy-D-glucose, stability studies, effect of ethanol.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza un radiofármaco emisor de positrones, tanto en los equipos dedicados y acoplados a la tomografía computarizada (CT) o PET/CT. Este radiofármaco es una molécula de azúcar de tipo glucosa a la que se le removió un ion hidroxilo del carbono 2 y se le añadió una molécula radiactiva de fluor-18, y recibe la nomenclatura química de 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa). La Farmacopea de los Estados Unidos (USP 41) indica que, los radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (Radiofármacos PET) como <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa, poseen periodo de semidesintegración física corta, lo cual crea restricciones únicas para la producción, control de calidad, distribución y uso; además, definen la forma en que se usan en los entornos clínicos y hospitalarios <sup>(1)</sup>.

Es importante destacar que las pruebas o estudios de estabilidad permiten verificar el mantenimiento de la seguridad, calidad y eficacia que se requieren de los radiofármacos durante todo su tiempo de vida útil. En ese sentido, la estabilidad de los radiofármacos puede ser afectado por muchos factores tales como la temperatura de almacenamiento, la presencia o ausencia de antioxidantes, la concentración radiactiva, estabilizantes entre otros. La fecha de caducidad de los radiofármacos debe basarse en los resultados de las pruebas de estabilidad, y se deben llevar a cabo a la concentración más alta y en el envase final previsto <sup>(1,2)</sup>.

En la legislación peruana, en lo que respecta los estudios de estabilidad de medicamentos, existe una Directiva Sanitaria que la reglamenta, pero no contempla los estudios de estabilidad de radiofármacos <sup>(3)</sup>.

Se debe considerar que la producción, control de calidad y los estudios de estabilidad de radiofármacos requieren que se consideren aspectos no contemplados en las normas sanitarias vigentes <sup>(4)</sup>.

Cuando las concentraciones de <sup>18</sup>F-FDG son elevadas se afecta la estabilidad incrementándose la radiólisis; Cuando sucede esto, se utilizan sustancias como estabilizantes que capturan los radicales libres que se generan por la radiación, como etanol; por ello la importancia de realizar el presente estudio con el objetivo de

demostrar la influencia del etanol en la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa <sup>(5)</sup>.

El estudio permite ampliar la respuesta en la estabilidad, en el tiempo, del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa) bajo la influencia de la variable concentración de etanol 0,2 mg/100 mL, que nos permitirá establecer con precisión la hora de vigencia del radiofármaco a fin de asegurar el tiempo durante el cual se puede usar de forma segura para el propósito previsto.

## **1.1. Objetivos**

### **1.1.1. Objetivo general**

Determinar la influencia del etanol en la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) producido en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud – Perú.

### **1.1.2. Objetivos específicos**

- a. Formular un modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como el 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa).
- b. Realizar la producción de radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina, en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud - Perú.
- c. Ejecutar el estudio de estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa), en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud - Perú.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Martins y colaboradores (Instituto de Pesquisas Energéticas y Nucleares IPEN-CNEN/SP, Brasil, 2011) en su investigación sobre “estabilidad radioquímica de radiofármacos con radionucleidos de semivida corta”, concluyen que los estudios de estabilidad son esenciales para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y productos radiofarmacéuticos durante su período de validez. Los resultados experimentales de pureza radioquímica de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) muestran que a las 10 horas obtienen  $93,84 \pm 3,05$  % de pureza radioquímica (Limite USP  $\geq 90\%$ ) y demostraron la importancia de mantener la condición de almacenamiento recomendado por los fabricantes para garantizar su calidad. La estabilidad radiofarmacéutica la definen como el tiempo durante el cual el radiofármaco puede utilizarse con seguridad para el propósito previsto y refieren que la estabilidad radioquímica puede ser afectada por una variedad de factores incluidos temperatura de almacenamiento, cantidad de radiactividad, concentración radiactiva, presencia o ausencia de antioxidantes u otros agentes estabilizantes <sup>(2)</sup>.

Jimenez y otros (Unidad de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Universitaria de Bellvitge, España, 2006) en su investigación sobre la influencia de la concentración radiactiva y el tiempo de almacenamiento sobre la pureza radioquímica de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa, concluyen que aumenta la estabilidad de la preparación de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) cuando se disminuye su concentración. Evidenciaron que el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro aumenta su porcentaje en correlación con la concentración radiactiva debido al aumento de la radiólisis y aconsejan una que se diluya la vial multidosis con soluciones salinas fisiológica, sobre todo en aquellos que poseen una alta concentración radiactiva <sup>(6)</sup>.

Narayama y otros (Universidad Federal de Pernambuco/ División de Producción de Radiofármacos, Brasil, 2013) en su investigación sobre la radiólisis de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa), el papel de etanol, concentración radiactiva y la temperatura de almacenamiento concluyen que el radiofármaco producido con etanol 0,1-0,4% fueron estables durante 16 horas a

diferentes temperaturas de almacenamiento, de 5, 25 y 40 °C y concluyeron que es independiente de etanol en el rango estudiado <sup>(7)</sup>.

Fawdry, R (*PET & Nuclear Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, 2007, Australia*) en su investigación sobre la radiólisis de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) concluye que el radiofármaco estudiado es inestable a temperaturas elevadas, pH alcalino en concentraciones altamente radiactivo y que la radiólisis genera peróxido de hidrógeno *in situ* que acelera la velocidad de descomposición de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) y acorta la vida útil del radiofármaco. Determinaron que el estabilizador etanol empleado al 0,1% para una preparación de 10 GBq/mL de <sup>18</sup>F-FDG no pudo mantener la concentración de fluoruro (<sup>18</sup>F) por debajo del 5% <sup>(8)</sup>.

Ferreira S, y otros (*Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos, Brasil, 2009*) en su investigación sobre la estabilidad de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) en la cual analizan la varianza de la calidad en el tiempo bajo la influencia de factores medioambientales. Evaluaron la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) en diferentes intervalos de tiempo, almacenado a temperatura entre 15-30 °C. Analizaron los parámetros de semivida (min), identidad radionucleídica (KeV), identidad radioquímica (Rf), pureza radioquímica, pH, pureza química, solventes residuales, endotoxinas bacterianas y esterilidad. Determinaron que el <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa <sup>18</sup>F-FDG tiene una estabilidad hasta 10 horas <sup>(9)</sup>.

Jacobson M y otros (*Division of Nuclear Medicine, Mayo Clinic, United States of América, 2009*) en su investigación sobre la radiólisis de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) y el papel de un estabilizador reductor, etanol, y diversas concentraciones radiactivas concluyen que el etanol 0,1% tiene efecto estabilizante hasta una concentración de 385 mCi/mL (14,2 GBq/mL) y, para mayores niveles de actividad, se emplee mayor concentración de etanol. Concentraciones de baja actividad igual o menor de 35 mCi/mL (1,3 GBq/mL) tienen una descomposición radiolítica insuficiente para comprometer y superar los niveles de pureza radioquímica <sup>(10)</sup>.

Walters L y otros (2014) en su estudio en el que evalúan la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) en altas



concentraciones radiactivas, determinando un perfil de descomposición radiolítica con concentraciones radiactivas de 19,7–22,6 GBq / mL (533–610 mCi / mL). Analizaron la impureza  $^{18}\text{F}$  en la solución. -dotado con concentraciones de etanol 0, 0,1 y 0,2%. Determinaron que la adición de 0.2% de etanol mantuvo el nivel de  $^{18}\text{F}$  por debajo de 10% durante 12 horas, con adición de 0.1% etanol mantuvo el nivel  $^{18}\text{F}$  por debajo de 10% durante 5 horas y sin adición de etanol mantuvo el nivel de  $^{18}\text{F}$  por debajo de 10% durante 1 hora <sup>(11)</sup>.

Rahmani S y otros (*PET/CT Unit, Ferdous Nuclear Medicine Center, Dr Masih Daneshvari Hospital*, 2017, Irán) en su investigación sobre síntesis, control de calidad y estudios de estabilidad de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) almacenados a diferentes condiciones de temperatura ambiente 18 - 23 °C y 35 – 40 °C, en diferentes intervalos de tiempo, de acuerdo con la Farmacopea Europea 7ed. Los resultados sugieren que, bajo condiciones experimentales,  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) tiene estabilidad fisicoquímica y microbiológica hasta 10 h después del final de la síntesis, si se almacena a temperatura ambiente o temperaturas más altas <sup>(12)</sup>.

## **2.2. Aspectos teóricos**

### **2.2.1. El cáncer en el Perú**

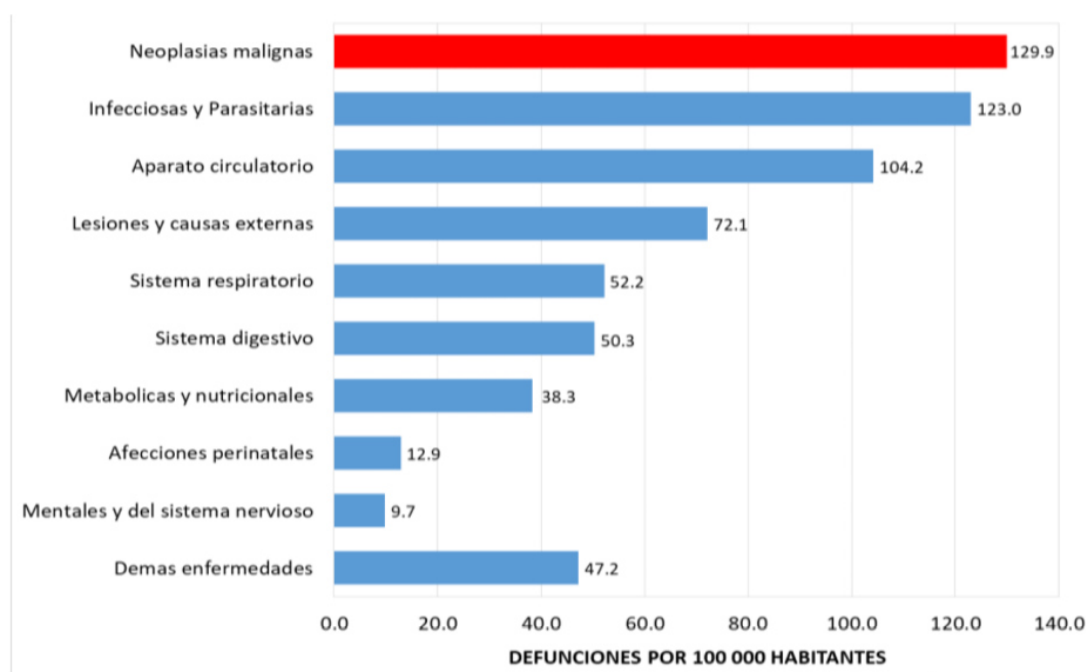
El cáncer, por su alta mortalidad y la discapacidad que puede llegar a producir se ha constituido en un problema de salud pública a nivel mundial. En ese sentido, según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2005 fallecieron por 7 millones 600 mil personas a causa de cáncer y que en siguientes 10 años fallecerán 84 millones de personas si es que no se emprenden acciones. Es importante destacar que el 70% de todos estos fallecimientos que se han producido en su mayoría en países que poseen bajos ingresos económicos, en donde existen bastantes limitaciones en cuanto a los recursos para lograr una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Así mismo, la Organización Panamericana de la Salud indica que el 45% de los fallecimientos por cáncer a nivel mundial se han producido en el continente americano; la Organización destaca que en el 2008 se han producido 1,2 millones de muertes, y para el 2030 esa cifra será de 2,1 millones por efecto de los estilos de vida de la población relacionado al consumo de tabaco, alcohol, dieta poco saludable, inactividad física además del envejecimiento poblacional. Es importante destacar que muchos

países en vías de desarrollo se han visto afectados y desbordados por el crecimiento número de personas con esta afección relacionado a los siguientes factores: a) mayor tasa de neoplasias asociadas a agentes infecciosos como la hepatitis, el Papiloma virus, el Virus Epstein Bar, entre otros, b) los cada vez más comunes estilos de vida relacionados al consumo de tabaco, alcohol, dieta poco saludable e inactividad física influyen en el incremento del cáncer de mama, pulmón, próstata y colorrectal, c) no existen los recursos necesarios para llevar a cabo acciones preventivas primarias y secundarias y 4) no se dispone de financiamiento para lograr un tratamiento efectivo<sup>(13,14)</sup> . (13) (14)

En ese contexto, nuestro país, así como varios países de esta parte del continente se encuentran experimentando un notable crecimiento demográfico, envejecimiento y urbanización, que ha dado lugar a profundos cambios en su perfil epidemiológico. Según el Registro de Hechos vitales: Defunciones 2006 - 2015. MINSA. CDC-MINSA, el Cáncer es la primera causa de muerte en nuestro país. Al año fallecen 33 mil 98 personas al año, dentro de esta patología los tipos que más mortalidad producen son el cáncer de próstata, segundo el cáncer de estómago, tercero el cáncer de cuello uterino, cuarto el cáncer de hígado y vías biliares y quinto el cáncer de mama. El cáncer de próstata y de mama son los cánceres más frecuentes en hombres y mujeres, respectivamente, en Lima y Arequipa. Sin embargo, los cánceres asociados a la infección (cuello uterino y estómago) también son comunes y se clasifican más alto en el perfil nacional de mortalidad por cáncer <sup>(15)</sup>.

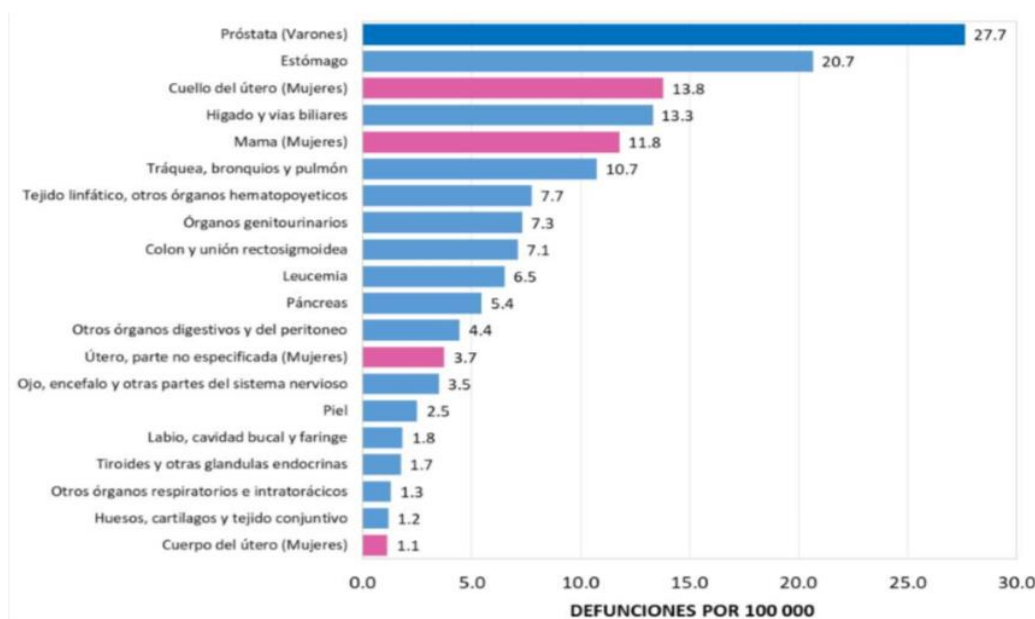
Según la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), en el 2018 se presentaron 66 mil 627 nuevos casos de la patología en el Perú de los cuales fallecieron más de 32000 personas por esta enfermedad, en orden de prevalencia según los siguientes tipos de cáncer en primer lugar encontramos en el cáncer de próstata, en segundo lugar, el cáncer de mama, en tercer lugar, el de estómago, en cuarto lugar, el cáncer colorectal y finalmente el cáncer de cuello uterino. Se destaca que dicho incremento puede explicarse por factores ambientales, como algunos tipos de infecciones crónicas que pueden aumentar la incidencia de cáncer como la bacteria *Helicobacter pylori* que tiene gran relación con el cáncer de estómago; en lo que respecta cáncer de cuello uterino encontramos el virus de Papiloma humano, en el cáncer de hígado los virus de la hepatitis B y C entre otros; en lo que respecta a los

estilos de vida tenemos el consumo de alcohol, tabaco, personas con obesidad o sobrepeso por una dieta inadecuada, el sedentarismo entre otros que pueden incidir en la ocurrencia de cáncer, también tenemos factores genéticos entre otros. Es importante destacar que el cáncer en nuestro país son todo un conjunto de patologías las cuales están relacionadas con una alta carga de enfermedad, en el ámbito nacional muchas personas tienen esta afección, en ese contexto, según los indicadores epidemiológicos, esta patología se encuentra en incremento, y halla su génesis en diversos factores que condicionan su aparición y progresión como son los factores genéticos, los estilos de vida poco saludables, factores relacionados al medio ambiente, servicio de salud deficiente en la prevención, detección y atención primaria; todos los factores mencionados con factores condicionados y condicionantes por la denominada triple transición es decir epidemiológica, demografía y sanitaria). En ese contexto, a través del Seguro Integral de Salud y el Fondo Intangible Solidario de Salud, el Ministerio de Salud ha desarrollado el “Plan Nacional de Cáncer o Plan Esperanza” para hacerle frente a la elevada de incidencia y mortalidad por esta patología. Este plan permite el financiamiento de todas aquellas atenciones de cáncer lo que favorece al acceso a la atención oncológica ante sospecha o diagnóstico de cáncer (figura 1y2) (13,16).



**Figura 1.** Tasa ajustada de mortalidad por grandes grupos de enfermedades. Perú, 2015.

Fuente: Registro de hechos vitales: defunciones 2015. MINSA. Cálculo con corrección de subregistro y expansión de base de datos por la CDC-MINSA



**Figura 2.** Tasa ajustada de mortalidad según tipo de cáncer, 2015. Perú, 2015.

Fuente: Registro de hechos vitales: defunciones 2015. MINSA. Cálculo con corrección de subregistro y expansión de base de datos por la CDC-MINSA

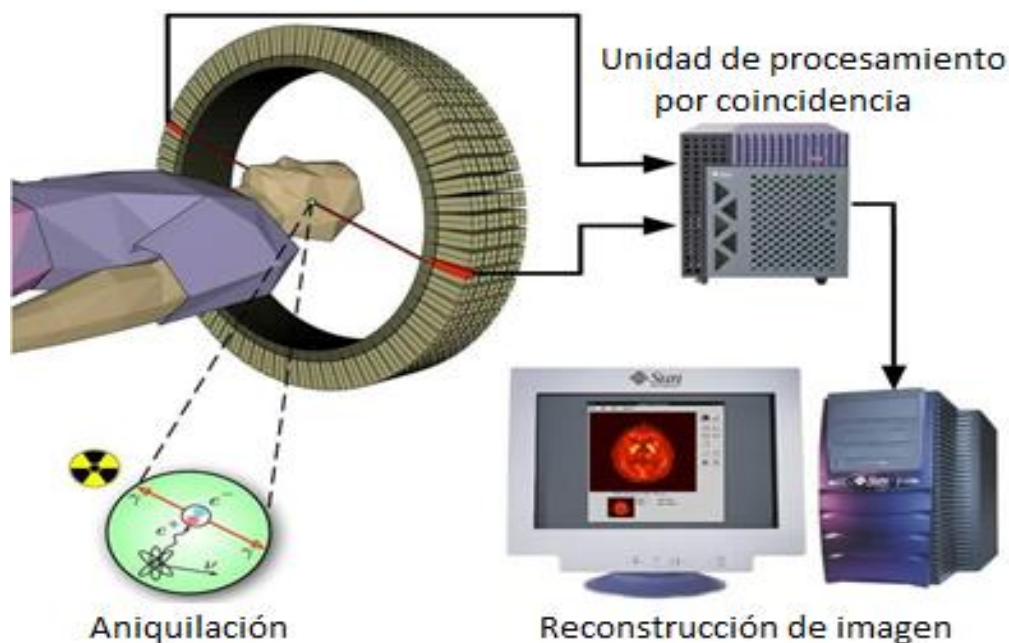
En ese contexto, el Perú se encuentra ejecutando el Plan Esperanza, que es un plan para el control del cáncer, primer programa nacional de prevención y control del cáncer, y primer programa de este tipo lanzado en América Latina. Es así, que nuestro país en América es uno de los pocos países que ha desarrollado e implementado un Plan Nacional de Cáncer en la que un equipo multidisciplinario unió esfuerzos con el fin de consolidar una serie de políticas de control del cáncer. Las estrategias adecuadas se identificaron a partir de la experiencia previa en el desarrollo de iniciativas más pequeñas y del conocimiento de nuestra epidemiología y prioridades. El panorama geográfico y las diferencias socioculturales, en las cuales las desigualdades juegan un papel importante en el acceso a una educación de calidad y atención especializada contra el cáncer, son los principales desafíos para elaborar estrategias para disminuir nuestra carga de enfermedad. No sólo se identificaron desafíos para las personas más pobres, sino también para otros sectores de la población. Con una economía peruana en crecimiento, en un contexto de mercado globalizado, sectores emergentes están

expuestos a nuevos factores de riesgo de cáncer y se implementaron estrategias educativas <sup>(17,18)</sup>.

Es importante destacar, que la Agencia Internacional de Energía Atómica (OIEA) durante las últimas décadas se encuentra ayudando a abordar el crecimiento de la carga de cáncer a los países miembros, como Perú, al brindar asistencia sustancial relacionada con el cáncer a los estados miembros de bajos y medianos ingresos. La asistencia del OIEA se ha facilitado principalmente mediante programas sostenibles de radioterapia y medicina nuclear para establecer imágenes de diagnóstico seguras y efectivas, medicina nuclear y capacidad de radioterapia para tratar pacientes de manera segura con cáncer <sup>(19)</sup>.

### **2.2.2. Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una herramienta clave para evaluar el metabolismo del cáncer *in vivo* y tiene amplias aplicaciones clínicas <sup>(20)</sup>. Es una técnica sofisticada que se emplea en la medicina nuclear que permite brindar un diagnóstico no invasivo de distintas patologías. Actualmente en el PET se fusionan muchas tecnologías lo que permite generar información cuantitativa, funcional y espacial de los procesos biológicos, es decir esta tecnología permite obtener una serie de imágenes de eventos celulares y moleculares que se toman de forma directa de los organismos vivos. La fusión de las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada (CT), tecnología híbrida PET-CT, tiene ventaja en estudios oncológicos debido a que aporta mediciones eficientes y combina la integración de información metabólica y morfológica para la detección y estadio de fase del tumor. Es importante destacar que, en el diagnóstico e investigación de las enfermedades, el estudio PET-CT, permite el estudio *in vivo* del metabolismo del tejido local y consiste en detectar, visualizar y cuantificar la distribución radiactiva del radionucleido emisor de positrones, los cuales se retienen selectivamente como trazadores en el sistema biológico que se está estudiando. La principal aplicación práctica es que se mejore la calidad de vida del paciente. Para alcanzar una mayor tasa de éxito, es necesario también que se utilicen radiofármacos PET los cuales son diseñados para generar información en relación del estado actual de la enfermedad (Figura 1) <sup>(21)</sup>.



**Figura 3.** Esquema para detectar por coincidencia de rayos gamma producidos en la aniquilación de positrones y su correspondiente reconstrucción para la generación de la imagen PET- CT.

Fuente: Lopez, Zamora, Alonso, & Mendoza, 2007

La imagen PET requiere de radionúclidos como  $^{18}\text{F}$ ; éste, en el organismo emite electrones positivos (positrones) que sufren un proceso denominado aniquilación, que da como resultado la generación de dos fotones gamma que se pueden detectar en un equipo PET. La física de la emisión y la detección de los fotones coincidentes, brindan capacidades únicas de imágenes PET de alta sensibilidad y estimación precisa de la concentración *in vivo* del radiotrazador. La imagen proporcionada por el PET ha sido ampliamente adoptada como una importante modalidad clínica para aplicaciones oncológicas, cardiovasculares y neurológicas. Las imágenes también se han convertido en una herramienta importante en los estudios preclínicos, particularmente para investigar modelos humanos de enfermedad; sin embargo, existen varios desafíos para usar los sistemas de imágenes PET. Éstas incluyen las compensaciones fundamentales entre resolución y ruido, así como la precisión cuantitativa de las mediciones <sup>(20,22)</sup>.

Desde que se introdujo el PET, su uso ha experimentado un incremento sostenido, acentuada principalmente por la técnica híbrida PET-CT. Es importante

destacar que este avance ha permitido obtener un rendimiento mejor ya que aporta información anatómica al estudio metabólico y acortar los tiempos de adquisición, lo que permite reafirmar su utilidad en la prevención, atención y abordaje del cáncer. Son muchos los estudios que abordan su costo beneficio en el estudio de esta patología, con una alta utilidad en lo que respecta al estadiaje, reestadiaje, control de tratamiento y seguimiento. Así mismo, en la actualidad para su uso se ha desarrollado un protocolo para el estadiaje que es el estudio inicial en todos aquellos tumores sólidos y en el control de tratamiento y seguimiento de una serie de neoplasias malignas <sup>(23)</sup> con excepción del cáncer de próstata. Dentro de las fortalezas del PET/CT en el área oncológica es que permite hacer un escáner de todo cuerpo en un solo momento, lo que permite descartar con un alto grado de certeza al 100% la metástasis en prácticamente todos los tumores. Por otro lado, así como es importante establecer la presencia de metástasis, también es importante detectar la ocurrencia de un segundo tumor primario. Por otro lado, cuando existe un segundo cáncer concomitante, el tratamiento y pronóstico varían de forma sustancial prevaleciendo en el 6% en pacientes oncológicos. Su frecuencia es mayor en pacientes añosos y con hábito tabáquico <sup>(23)</sup>. Con el creciente interés en nuevos trazadores de PET, terapia dirigida a genes, inmuno PET y teranósticos, se utilizan cada vez más radioisótopos en escáneres PET además del flúor F18. Algunos de los radioisótopos más interesantes con uso prospectivo en los nuevos campos no son emisores  $\beta^+$  de corto alcance puro, sino que pueden asociarse con emisiones gamma en coincidencia con la radiación de aniquilación (gamma rápido), cascadas gamma-gamma, radiación intensa de *Bremsstrahlung*, positrones de alta energía que pueden escapar de la piel del paciente y rayos gamma de alta energía que resultan en alguna producción de  $e^+/e^-$  par <sup>(24)</sup>.

En ese sentido, las imágenes PET tienen un uso importante en el campo de la oncología, se debe considerar las captaciones fisiológicas frecuentes no patológicas en el estudio de PET tales como los ganglios linfáticos entre otros cuando se realiza la correlación en la tomografía computarizada; así mismo aquellas zonas en las cuales se tiene sospecha en la medida en que la tomografía computarizada que muestra una captación incrementada de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) de tal forma que pueden relacionarse con cambios posquirúrgicos, entre otros. Es importante destacar, que resulta vital que se conozcan todas aquellas zonas frecuentes de captación fisiológica,

también aquellas zonas en donde de forma oportuna se presenta hipermetabolismo pero que no tienen relación con procesos neoplásicos y que deben tomarse en cuenta al hacer la evaluación de los estudios PET/CT <sup>(25)</sup>. Según un estudio de toxicidad aguda no mostró ningún efecto tóxico relacionado con la administración de dosis 100 veces y 1000 veces la dosis estándar del radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG). Por lo tanto, la exposición a corto plazo al radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) no ofrece riesgos ni daños a la salud de los animales, pero también demostró su seguridad clínica <sup>(26)</sup>.

### 2.2.3. Radiofármaco

Es un medicamento marcado con un radioisótopo o radionucleidos para ser usado en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades, y el radioisotopo o radionucleido es un isótopo de un elemento químico caracterizados por emitir radioactividad.

Este compuesto radiactivo se utiliza en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Se debe destacar que cuando los radiofármacos se utilizan en el diagnóstico, su utilidad se relaciona con su propiedad emisora de los radioisótopos que le permiten reconocerlos a distancia; por otro lado, cuando es utilizado de forma terapéutica, la radiación puede tener un efecto deletéreo sobre un tejido. Los radiofármacos son administrados en cantidades que rondan  $10^{-11}$  moles, es decir en cantidades trazas, y en general no se produce alguna modificación fisiológica visible por interacción con biomoléculas específicas del organismo <sup>(27)</sup>.

Es importante destacar que los radiofármacos son los pilares de la Medicina nuclear, en la medida que son la principal herramienta utilizada en el diagnóstico, también en el estudio de fenómenos moleculares que podemos encontrar en muchas enfermedades que afectan al ser humano y colaborando para el desarrollo de terapias efectivas. El crecimiento de la medicina nuclear está íntimamente ligado a la disponibilidad y descubrimiento de nuevos radiofármacos que deben desarrollarse en el marco de las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas (BPR), a fin de obtener radiofármacos seguros, eficaces y con altos estándares de calidad <sup>(28)</sup>.

En nuestro país, el Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN) ha producido radiofármacos marcados con tecnecio, yodo y otros de aplicación en medicina nuclear



y recientemente, el Seguro Social del Perú (EsSalud) ha iniciado la producción de radiofármacos PET <sup>(3)</sup>.

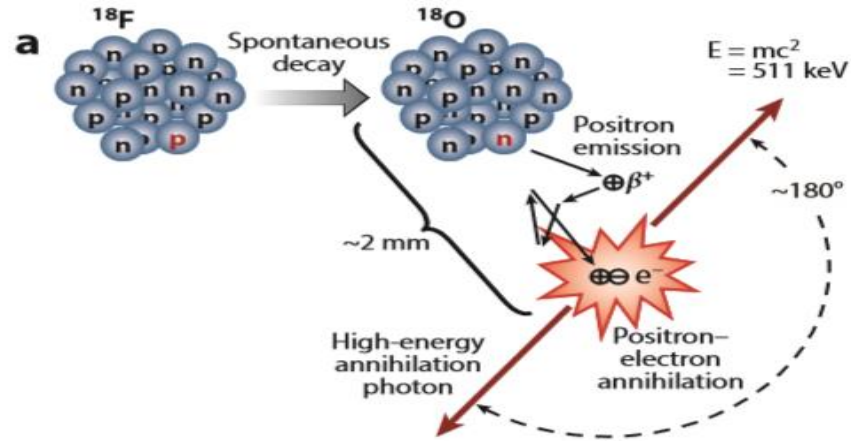
#### **2.2.4. Radiofármacos para tomografía por emisión de positrones**

La principal característica de los radiofármacos PET es que se encuentran marcados con un radionucleido emisor de positrones, la antipartícula del electrón es el positrón. Posee similares propiedades que el electrón, pero posee una carga positiva. Se destaca que cuando los positrones se encuentran con su contraparte que es electrón, ambos se destruyen lo que convierte su materia en energía. La energía es liberada en la forma de dos fotones, los cuales son emitidos simultáneamente, en direcciones opuestas y ambos con la misma energía. Mediante la detección simultánea de los fotones de aniquilación, es posible la identificación de la línea a lo largo de la cual se emitieron y así, una mejor localización de la acumulación del radiofármaco para la formación de imágenes. Los radiofármacos usados en PET constan de una molécula específica, la cual determina la ruta metabólica, unida a un átomo radiactivo emisor de positrones que permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo <sup>(29)</sup>.

Los radionucleidos, emisores de positrones que se utilizan de forma constante en PET son los siguientes:  $^{18}\text{F}$  (semivida 110 min),  $^{11}\text{C}$  (20 min),  $^{13}\text{N}$  (10 min) y  $^{15}\text{O}$  (2 min), todos producidos en un acelerador de partículas “ciclotrón”. Estos radionucleidos pueden ser incorporados a diversas moléculas en los cuales se tiene un gran interés biológico, sin que se perturbe sus propiedades químicas. Así mismo, debido a su semivida corta, se hace necesario un ciclotrón para lograr su producción en sitio o en un lugar cercano a donde se realizan los estudios <sup>(29)</sup>.

Los radiofármacos PET poseen radionucleidos emisores de positrones, son partículas producto de la desintegración radiactiva de los núcleos que poseen exceso de protones en lo que respecta al número de neutrones; los protones se transforman neutrones emitiendo de forma simultánea un neutrino y positrón. El positrón (antielectrón o electrón positivo) pierde energía a medida que colisiona de tal forma que cuando se encuentra ya en reposo, se aniquila con un electrón del medio, de forma que la masa de ambos elementos se convierte en energía produciéndose dos fotones de 511

KeV de forma simultánea en sentidos opuestos los mismos que se detectan a través del tomógrafo (figura 4) <sup>(22,30,31)</sup>.



**Figura 4.** Creación de dos fotones de aniquilación de 511 keV que viajan en direcciones opuestas después de la emisión de positrones por la desintegración radiactiva del flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ).

Se debe destacar que los radiofármacos PET poseen una semivida ( $t_{1/2}$ ) muy corta, de tal forma que su disponibilidad se encuentra limitada. La  $t_{1/2}$  influye no solo en la distribución y síntesis de los radiofármacos, además se debe destacar su compatibilidad con el proceso biológico que se está estudiando, su aclaramiento sanguíneo y cinética. De tal forma que los radionucleidos con  $t_{1/2}$  más largo, como cobre-64, itrio-86, zirconio-89, yodo-124, que se relacionan con el desarrollo de radiofármacos que se basan en moléculas con una farmacocinética lenta, como es el caso de aquellos anticuerpos en los que se requiere de 2 a 4 días para la obtención de imágenes con un contraste óptimo que permitan su análisis. Casi todos los radionucleidos PET son producidos en ciclotrón, exceptuando el galio-68 y rubidio-82, que son obtenidos de un generador. Para elegir un determinado radionucleido se debe considerar sus características fisicoquímicas y disponibilidad <sup>(30)</sup>.

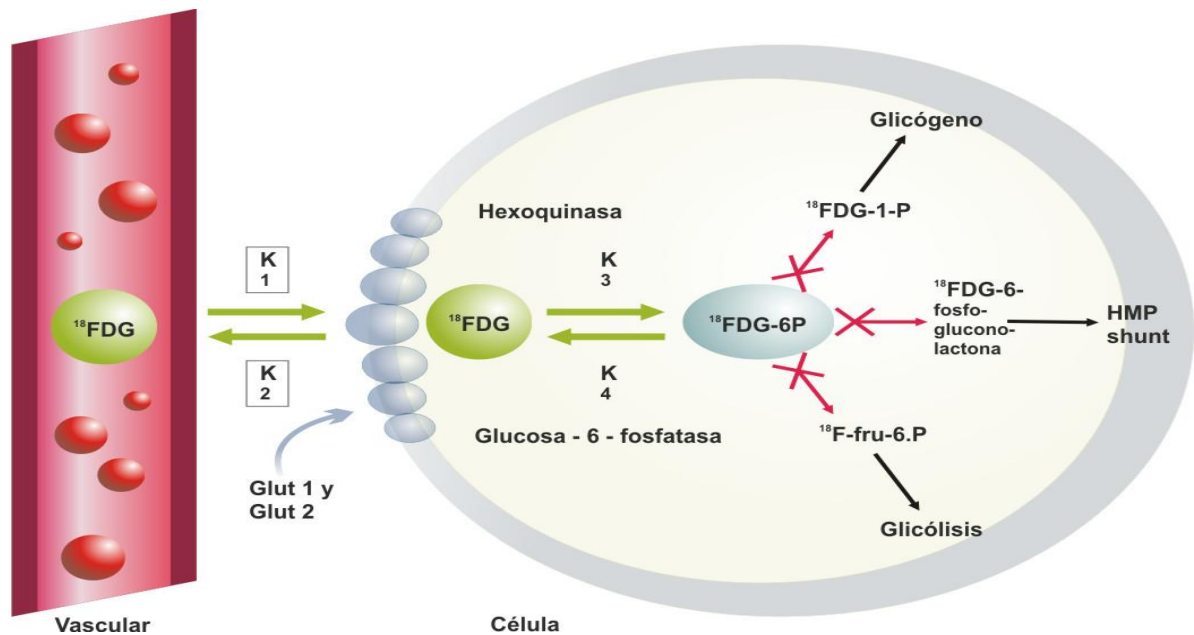
### 2.2.5. Radiofármaco para tomografía por emisión de positrones (PET) 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa)

La <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG), es una solución acuosa estéril de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa <sup>(1)</sup>, la estructura química del <sup>18</sup>F-FDG es un análogo de la glucosa que contiene un átomo radiactivo de flúor <sup>18</sup>F en el carbono 2 en lugar del grupo hidroxilo de la molécula original <sup>(12)</sup>, el cual al tener un componente radiactivo inyectado al paciente permite obtener imágenes de su distribución en el cuerpo mediante el PET/CT.

La molécula <sup>18</sup>F-FDG, es considerado como el radiofármaco PET por excelencia que se utiliza de forma precisa en el diagnóstico, debido a que puede ser aplicado en la neurología, oncología y cardiología. Se capta de forma preferencial en las células con una tasa metabólica alta, por lo que <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es utilizado comúnmente en estudios de viabilidad miocárdica y oncológicos. Así permite que se mapee el metabolismo de glucosa en el cerebro, permitiendo el conocimiento de enfermedades neurológicas. Actualmente, el uso del estudio PET-CT empleando <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) constituye aproximadamente el 90% todas las exploraciones para diagnosticar el cáncer; es por ello que es conocido como el estándar de oro dentro de la rama de la medicina nuclear debido a su importante utilización como trazador del metabolismo de la glucosa en los tumores <sup>(29)</sup>.

El <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) tiene un buen desempeño en el diagnóstico de muchos tipos de cáncer, pero no es un marcador específico del tejido neoplásico. Muchos tejidos y procesos en el cuerpo usan glucosa para satisfacer las necesidades de energía. La función cerebral normal depende exclusivamente del metabolismo de la glucosa, las células inflamatorias y los macrófagos pueden acumular cantidades más importante de glucosa que los tejidos neoplásicos. El <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) entra en competencia con la glucosa y su absorción depende de la concentración de glucosa en el plasma. En un paciente dado, la absorción absoluta de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) depende de muchos factores y no necesariamente refleja agresividad y proliferación del tumor. Sin embargo, la intensidad de la fijación de <sup>18</sup>F-Fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) ha sido correlacionada con el número de células neoplásicas viables <sup>(32)</sup>.

El sello distintivo del cáncer en las imágenes médicas es la captación incrementada de glucosa por parte de las células tumorales a diferencia de las células normales que dependen de la fosforilación oxidativa mitocondrial para generar la energía necesaria para los procesos celulares (36 mol ATP/mol glucosa), las células cancerosas mal diferenciadas dependen de un mecanismo ineficiente: la glucólisis anaerobia (conversión de glucosa en lactato), denominado efecto *Warburg*, para alimentar sus necesidades metabólicas (4 mol ATP/mol glucosa). En ese sentido, las imágenes PET tienen un uso importante en el campo de la oncología, el metabolismo de células tumorales requiere alta captación de glucosa, un análogo de glucosa marcado con  $^{18}\text{F}$  es el 2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa). El  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) es absorbido por las células a través de transportadores de glucosa, luego se fosforila y se acumula en las células cancerosas (22).



**Figura 5.** Metabolismo intracelular de  $^{18}\text{F}$ -Fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

El  $^{18}\text{F}$ -FDG es un análogo de glucosa captado por las células cancerosas a través del transporte facilitador por transportadores de glucosa (GLUT) y fosforilado por la hexoquinasa intracelular que produce  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato, que (a diferencia de la glucosa-6-fosfato) no puede metabolizarse más en la vía glucolítica o salir de la célula.

### 2.2.6. Producción de radiofármaco para tomografía por emisión de positrones (PET) 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa)

Los radiofármacos PET son medicamentos de tal forma que para producirlos se necesita una zona limpia y descontaminada con el fin de minimizar riesgos de contaminación de partículas, y de pirógenos. La producción de los radioisótopos de ciclotrón y la posterior marcación se efectúan *in situ* <sup>(33)</sup>. El Seguro Social de Salud – ESSALUD cuenta con un ciclotrón para la producción de radioisótopos para tomografía por emisión de positrones (PET) <sup>(34)</sup>.

### 2.2.7. Síntesis de radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) <sup>(35-37)</sup> <sup>(35)</sup> <sup>(36)</sup> <sup>(37)</sup>

El método que se utiliza en prácticamente todos los casos es la sustitución nucleofílica de triflato de manosa (1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-b-D manopiranos) con  $^{18}\text{F}$ - promovido o bien por el aminopoliéster Kryptofix 2.2.279 o bien por carbonato de tetrabutylamonio (TBA). En ambos casos, la hidrólisis ácida o básica del producto fluorado, seguida de purificación de la  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), mediante extracción en fase sólida, produce finalmente  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) epiméricamente pura.

#### a) Separación del $^{18}\text{F}$ -, recuperación del $\text{H}_2^{18}\text{O}$ y elución del $^{18}\text{F}$

El  $^{18}\text{F}$ - producido a partir del  $^{18}\text{O}$  en el ciclotrón está contenido en el  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , se separa mediante resina de intercambio iónico. Cuando el material del blanco ( $^{18}\text{F}$ - en  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) pasa a través de la resina, el fluoruro queda retenido. Una vez recuperada el  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , se eluye la resina con una solución que libere el  $^{18}\text{F}$ - para su utilización en la reacción de sustitución.

#### b) Reacción con el precursor e hidrólisis

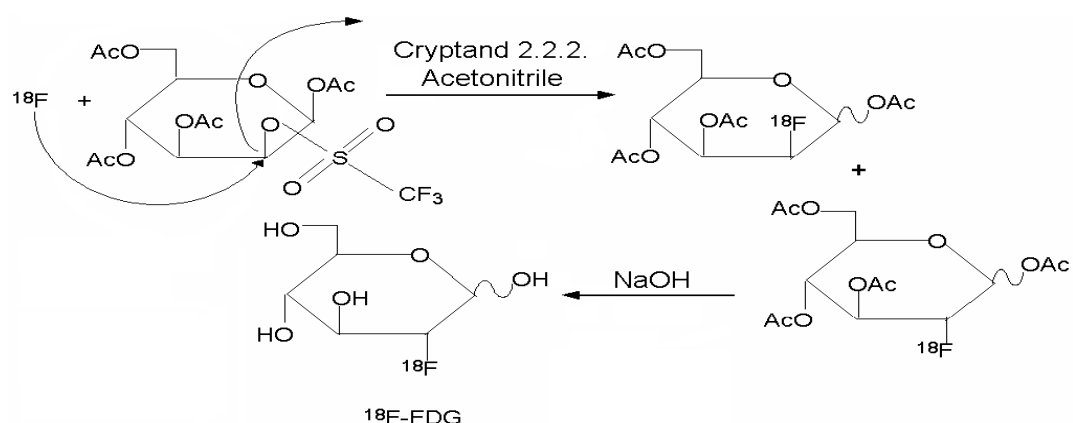
Para lograr solventar los problemas de solubilización del fluoruro en medios no acuoso para que logre mantener al  $^{18}\text{F}$  en una forma altamente reactiva, se utiliza uno de los catalizadores de transferencia de fase (Kryptofix 2.2.2 o TBA). La utilización de la forma carbonatada del catalizador se debe a la escasa nucleofilia del anión, por lo que no interferirá en la reacción de sustitución nucleofílica compitiendo con el  $^{18}\text{F}$ -. Puesto que la reacción debe desarrollarse en medio anhidro (la elevada electronegatividad del ión fluoruro hace que en un

medio acuoso esté fuertemente solvatado); se utiliza como disolvente acetonitrilo seco. Para la síntesis de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) se utiliza un derivado en el que el ataque nucleofílico del  $^{18}\text{F}$ - se produce sobre un grupo trifluorometanosulfonato (triflato). El ácido trifluorometanosulfónico y sus derivados se usan profusamente en síntesis química, ya que es uno de los ácidos orgánicos monopróticos más fuertes que se conocen y, en consecuencia, el anión trifluorometanosulfonato es un excelente grupo saliente. En el proceso de síntesis de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), mediante sustitución nucleofílica, la utilización del triflato de manosa como precursor permite una síntesis muy rápida, en condiciones suaves y con escasas o nulas reacciones colaterales. La incorporación del  $^{18}\text{F}$  tiene lugar únicamente en el carbono 2 del precursor, porque los otros carbonos están protegidos por grupos acetilo. Dichos grupos deben eliminarse para obtener el producto final marcado, lo que se lleva a cabo mediante hidrólisis ácida con ácido clorhídrico (HCl) o bien mediante hidrólisis básica con Hidróxido de sodio (NaOH).

### c) Purificación y formulación

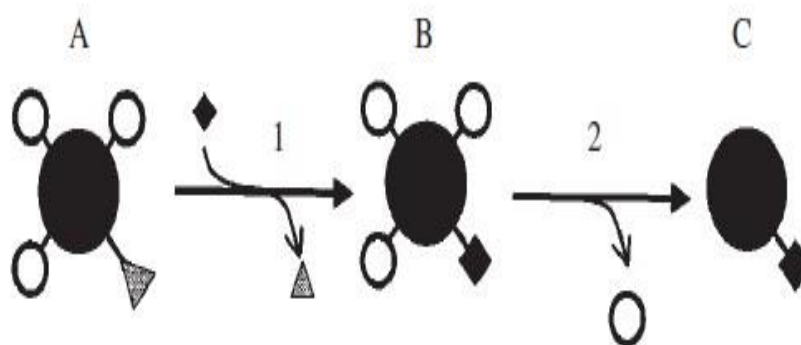
Los productos colaterales de la reacción (tales como los grupos acetato,  $^{18}\text{F}$ - no reaccionado, subproductos parcialmente acetilados) deben eliminarse, lo que se lleva a cabo mediante varios cartuchos de extracción en fase sólida.

El producto final  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) se hace isotónico con NaCl concentrado y se esteriliza a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  antes de su administración (figura 6).



**Figura 6.** Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) por sustitución nucleofílica.

La síntesis química de un radiofármaco PET, esquemáticamente, se puede presentar según la figura 7.



**Figura 7.** Esquema general de reacción para la síntesis de radiofármacos PET<sup>(35)</sup>. □

El precursor (A) cuenta con grupos protectores (O) y un grupo saliente (▲) que puede considerarse el centro reactivo. En la reacción de incorporación del radionucleido (1) éste, o una forma reactiva del mismo (■) reacciona con el precursor uniéndose a él covalentemente, produciéndose la eliminación del grupo saliente. Se obtiene de este modo un producto intermedio (B) que es sometido a una reacción de desprotección (2) para eliminar los grupos protectores y obtener de esta forma el producto final (C), que debe a continuación ser purificado para separarlo de los restos del precursor y el radionucleido sin reaccionar, los productos intermedios y restos de otros subproductos de la reacción<sup>(35)</sup>.

#### 2.2.8. Control de calidad de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET)

Este sistema de actividades y procedimientos garantiza que el radiofármaco cumple con las especificaciones antes de su uso. Deben establecerse y documentarse formalmente que, los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs), garanticen que todos los aspectos del manejo de radiofármacos se realizan de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)<sup>(1,38,39)</sup>. La demanda de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) requiere de un control de

calidad rápido antes de su uso humano. Existen varios métodos de control de calidad para  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) <sup>(37)</sup>.

### **2.2.9. Estabilidad del radiofármaco PET 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa)**

Según la directiva sanitaria peruana vigente desde el año 2009 relacionado a los estudios de estabilidad de medicamentos, se considera solo a los medicamentos de síntesis química y a los radiofármacos <sup>(3)</sup>.

La estabilidad sugerida de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) es 6 horas con un almacenamiento a una temperatura promedio de  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ , salvo que el fabricante lo contradiga <sup>(40)</sup>.

Todas las farmacopeas requieren que la solución del producto final debe ser transparente y sin partículas dentro de la vida útil/caducidad especificada, tiempo de acción dependiendo de los requisitos locales, esto puede extenderse a 16 horas <sup>(41)</sup>.

La degradación de radiofármacos PET se intensifica con el aumento de concentración radiactiva de solución. La descomposición radiolítica del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) resulta principalmente en la producción de iones libres de fluoruro  $^{18}\text{F}$ . Este proceso puede conducir a una disminución de la pureza radioquímica incluso por debajo del nivel crítico, que es del 90% según la farmacopea Americana <sup>(1)</sup>, y 5% según el Farmacopea Europea <sup>(42)</sup>. Por lo que debido a la radiólisis la vida útil de los lotes producidos de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) podría reducirse significativamente (Fawdry, 2007) <sup>(8)</sup>. Hay varios intentos de superar este efecto negativo (Rensch et al., 2012 ; Dantas et al., 2013) <sup>(7,12)</sup>. La mayoría de ellos basados en la aplicación de agentes estabilizadores que disminuyen la velocidad de descomposición de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) como ácido ascórbico, tiosulfato, nitrito y yoduro para estabilizar efectivamente <sup>(8)</sup>, también el uso de la glucosa como estabilizante resultó muy útil <sup>(43)</sup>.

El etanol ha demostrado ser uno de los niveles más efectivos estabilizantes, ya que su efecto beneficioso sobre la estabilidad de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) fue reportado por varios autores (Kiselev y Tadino, 2002; Dantas y col.2013) <sup>(7,8,44)</sup>. <sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup> <sup>(44)</sup>



#### **2.2.10. Uso de etanol como estabilizante del radiofármaco PET 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) <sup>(44)</sup>**

El radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) sufre degradación en la pureza radioquímica debido a la radiólisis, ésta se puede controlar usando cantidades seleccionadas de alcohol etílico que dependen de la concentración de la radiactividad del <sup>18</sup>F, con la debida atención a los límites establecidos por varios estándares de farmacopea. En cualquiera de los métodos de producción de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) puede usarse alcohol etílico, como parte de la etapa de hidrólisis.

En ese sentido, los autores establecen una composición radiofarmacéutica que comprende: <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) marcada con isótopo 18 F en agua, que tiene una concentración de actividad y una concentración de etanol que:

- a) Está en el intervalo de aproximadamente 0,1% (v/v) a 0,5% (v/v).
- b) En la que la concentración mínima de etanol es al menos aproximadamente el 0,01% (v/v) por GBq/mL de concentración de actividad de <sup>18</sup>F.
- c) En la que la concentración de etanol es aproximadamente 0,1% (v/v) para una concentración de actividad de 10 GBq/mL <sup>18</sup>F.
- d) En la que la concentración de etanol está en el intervalo de aproximadamente 0,1% (v/v) a 0,5% (v/v).
- e) En la que la concentración de etanol está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a 0,25% (v/v).

### **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo de investigación**

El tipo de investigación fue analítico, de intervención, porque se va a evaluar posibles relaciones causa- efecto del etanol en la estabilidad del radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG).

#### **3.2. Diseño metodológico**

El estudio es de tipo experimental, de ensayo clínico, utilizando un diseño longitudinal prospectivo.

### 3.3. Unidad de análisis

La unidad de análisis está constituida por un lote de producción de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa en el Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD, mediante síntesis automatizado en el módulo *FASTlab* por sustitución nucleofílica con un rendimiento de síntesis superior al 60%.

### 3.4. Población de estudio

La población estuvo compuesta por total de lotes de producción del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) producidos en ESSALUD.

### 3.5. Muestra o tamaño de muestra

Para definir el tamaño de la muestra se ha utilizado el método de comparación de dos medias

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

**Dónde:**

- $n$  = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha} = 1,64$  Valor  $Z$  correspondiente al riesgo de 0,05
- $Z_{\beta} = 1,282$  Valor  $Z$  correspondiente potencia de 90%
- $S^2 = 0,693$  Varianza de la variable cuantitativa del Blanco (sin etanol).
- $d = 0,8$  Valor mínimo de la diferencia entre el blanco y la muestra con etanol al 0,2%, (prueba piloto)

$$n = \frac{2(1,645 + 1,282)^2 0,83^2}{0,8^2} = 19,5 \approx 20$$

La muestra está constituida por 20 lotes de producción (140 muestras) del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa en el Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD.

### 3.6. Hipótesis

El etanol tiene un impacto en la estabilidad del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG).

### **3.7. Selección de la muestra**

#### **3.7.1 Criterios de inclusión**

Muestras de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) producidas por el Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD con reporte exitoso del proceso automatizado de producción: prueba de sintetizador, prueba de *cassette* y proceso de síntesis.

#### **3.7.2. Criterios de exclusión**

Muestras del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) producidas por el Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD, mediante síntesis automatizado en el módulo *FASTlab* por sustitución nucleofílica con un rendimiento de síntesis inferior al 60%.

### **3.8. Técnicas e instrumentos de recolección de información**

La técnica de recolección de datos fue la observación y el instrumento de recolección de los registros de determinación. Los datos requeridos se recogieron de los lotes de producción de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) por el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud.

### **3.9. Análisis e interpretación de la información**

Los datos se ingresaron en el programa Excel 2019 a través del desarrollo de una base, las que posteriormente fueron procesados con el programa SPSS v. 25 para el análisis estadístico y descriptivo. El análisis realizado fue principalmente descriptivo comparativo. Para variables continuas, se emplearán medias y desviaciones estándar. Estos resultados fueron presentados en tablas y gráficos. Se utilizaron tablas de doble entrada para registrar posibles comparaciones entre variables. Para demostrar la normalidad se aplicó la prueba *Kolmogorov Smirnov*. Se utilizó inferencia estadística no paramétrica para muestras relacionadas, tal como la prueba Friedman para comparar más de dos tiempos y la prueba de Wilcoxon para comparar dos tiempos. El nivel de significación utilizado fue  $\alpha = 0,05$ ; esto es, toda vez que  $p$  sea menor que 0,05, el resultado se consideró estadísticamente significativo.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

### 4.1. Desarrollo de modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa).

#### Modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa)

##### (1) ASPECTOS GENERALES

###### 1.1. Objetivo

El objetivo de este documento es proponer un modelo de estudio a fin de verificar la estabilidad de radiofármacos PET, definida ésta como el tiempo durante el cual se puede usar de forma segura para el propósito previsto, utilizando actividades y tiempos de expiración con el fin de asegurar su calidad, oportunidad y eficacia.

###### 1.2. Definiciones

**Envase inmediato o primario:** En este envase se coloca de forma directa el producto en la forma farmacéutica terminada (en su presentación definitiva).

**Envase mediato o secundario:** envase de material de empaque definitivo en el cual se coloca el envase inmediato y es usado para su distribución y comercialización.

**Especificaciones de estabilidad:** características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas aceptadas con respecto al cumplimiento de la vida útil, que garantice su seguridad, calidad y eficacia.

**Estabilidad:** Es la característica que poseen los principios activos o de un producto que les permite mantener cada una de sus propiedades específicas como su identidad, calidad, concentración, pureza y apariencia física.

**Estudios de estabilidad:** conjunto de ensayos y pruebas a las que es sometido un producto en condiciones preestablecidas para medir su periodo de eficacia.

**Estudio de estabilidad de extremos o de corchetes:** son diseños estadísticos reducidos de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores de diseño (Ejemplo: tamaño y concentración de envase) se analizan en el tiempo, así como en el diseño completo.

**Fármaco para tomografía por emisión de positrones (PET):** sustancia radiactiva (ingrediente farmacéutico activo) que presenta desintegración espontánea de núcleos inestables mediante emisión de positrones y que se incorpora en un producto farmacéutico para PET para generar un efecto directo en el diagnóstico o monitoreo de una enfermedad o de una manifestación de enfermedades en humanos, o para monitorear el tratamiento de una enfermedad o procedimientos terapéuticos.

**Fecha de expiración o vencimiento:** Este dato lo podemos encontrar en el rotulado de los envases inmediato y mediato del producto y nos sugiere la fecha más allá del cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad y eficacia.

**Radioisótopo o radionucleído:** isótopo de un elemento químico caracterizados por emitir radiactividad.

**Radiofármaco:** Son medicamentos marcados con un radioisótopo o radionucleído que son utilizados para diagnosticar o tratar de enfermedades.

**Protocolo de estudios de estabilidad:** documento que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un periodo de vida útil.

**Positrones ( $\beta^+$ ):** partículas con carga positiva emitidas a partir de un núcleo durante la desintegración radiactiva. Los positrones son antielectrones.

**Reporte de estudio de estabilidad:** es el documento que contiene los resultados de los ensayos exigidos para sustentar el periodo de vida útil solicitado en base a la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente.

**Vida útil:** Periodo de tiempo durante el cual se espera que un producto, almacenado correctamente, satisfaga las especificaciones establecidas. Se emplea para determinar la fecha de expiración del producto y se determina a través de estudios de estabilidad en varios lotes del producto.

### 1.3. Aspectos generales

La estabilidad es un parámetro esencial para evaluar la seguridad, calidad y la eficacia de los radiofármacos PET durante su período de validez. Se le define como el tiempo durante el cual el radiofármaco mantiene sus características dentro de los límites especificados y se puede usar de forma segura para el propósito previsto.

En el estudio de estabilidad se evalúa la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de los radiofármacos PET como  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa,  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de Sodio,  $^{18}\text{F}$ -colina y otros radiofármacos emisores de positrones marcados con  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  a la temperatura de 30 °C en diferentes intervalos de tiempo. Investigamos cómo la influencia de los factores ambientales en diferentes períodos de tiempo altera la calidad de este radiofármaco PET.

Se evalúa: pH, identidad y pureza radionucleídica, identidad y pureza radioquímica, pureza química, endotoxinas bacterianas y esterilidad después de la síntesis, de acuerdo con la Farmacopea vigente y bajo condiciones experimentales, con la finalidad de determinar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de dicho radiofármaco.

La estabilidad puede verse afectada por una variedad de factores, que incluyen: temperatura de almacenamiento, cantidad de radioactividad, concentración radiactiva, presencia o ausencia de agentes estabilizantes, así como el proceso de fabricación, tipo y propiedades de los materiales de embalaje. Los estudios de estabilidad deben establecerse en condiciones controladas determinadas por el uso efectivo del producto, con la actividad máxima y las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Se realizan estudios de estabilidad con el objetivo de establecer las bases de un estudio de referencia para radiofármacos PET.

Las pruebas de estabilidad se llevan a cabo en los siguientes casos:

Desarrollo de un producto nuevo.

Según programa establecido.

Modificación cuali-cuantitativa de una formulación.

Modificación o cambio del envase primario.

Cambios de proveedores de insumos, en el caso que se tratase de un principio activo o cuando las características físicas sean diferentes al usual en caso de un excipiente.

Modificación en el proceso de manufactura, incluidos cambios de equipos y condiciones de un área de trabajo.

## **(2) DEL DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

### **2.1. Selección de lotes a efectos de realizar el estudio de estabilidad**

Los estudios de estabilidad de radiofármacos PET se llevan a cabo en no menos de tres (3) lotes de producción, los cuales deben ser fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa, método de fabricación, sitio de fabricación y envasado, con el mismo sistema envase cierre propuesto para circular en el mercado, además de representar el proceso que será usado en la fabricación de los lotes.

Los lotes deben cumplir con las siguientes características:

- a) Ser producidos cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM);
- b) Las pruebas de estabilidad para radiofármacos PET se deben llevar a cabo a la concentración más alta del producto farmacéutico y en el vial o envase final previsto.

## 2.2. Sistema envase cierre

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el producto envasado en el sistema envase cierre hermético en envase primario impermeable. Para el presente caso, el sistema de envase cierre está constituido por un vial de borosilicato tipo I de 10 ml de capacidad, con tapón de caucho butilo y precinto de seguridad de aluminio.

## 2.3. Ensayo, técnica analítica y especificación del estudio

El objetivo principal de este estudio es evaluar si las muestras de radiofármacos PET de tiempo de vida media corta cumplirían con todas las especificaciones durante el periodo de estudio.

**Tabla 1.** Ensayo, técnica analítica y especificación del estudio de estabilidad de radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa

Ensayo	Metodología	Especificación
Identificación radionucleídica (Periodo de semidesintegración)	Decaimiento radiactivo	105 a 115 min
Identificación radioquímica	Cromatografía líquida en capa fina	Rf de $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) similar al de un estándar fludesoxiglucosa (FDG) $\pm 10\%$
Prueba de endotoxinas bacterianas	Prueba de LAL (Limulus Amebocyte Lysate) colorimétrico	$< 11,5$ UE/mL
pH	Colorimétrico	4,5 a 7,5
Pureza radioquímica	Cromatografía líquida en capa fina	$\geq 90\%$
Pureza radionucleídica Fotopicos observados en 505,9 a 516,1 KeV	Espectrometría gama	$\geq 99,5 \%$
Pureza química: Aminopoliéter (Kriptofix)	Cromatografía líquida en capa fina	$\leq 50 \mu\text{g/ml}$
Disolventes residuales: <ul style="list-style-type: none"><li>Etanol</li><li>Acetonitrilo</li></ul>	Cromatografía gaseosa Cromatografía gaseosa	$\leq 0,5\%$ $\leq 0,04\%$
Aspecto	Visual	Solución límpida e incolora
Esterilidad	Inoculación directa	Estéril

Fuente: elaboración propia



## 2.4. Frecuencia de estudio

Los tiempos de estudio son a las 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de sintetizar el producto final.

Todos los ensayos fisicoquímicos y nucleares se realizarán en el primer período. En los otros intervalos de tiempo, solo se evaluarán los parámetros de pH, pureza radioquímica, y pureza radionucleídica. Los ensayos de endotoxinas bacterianas y esterilidad se evaluarán al final del estudio. Los resultados de los ensayos en todos los intervalos de tiempo evaluados se registraron en la siguiente tabla.

**Tabla 2.** Frecuencia de estudio de estabilidad de radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Ensayo	Especificación	Número de horas						
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
Identificación radionucleídica (Período de semidesintegración)	105 a 115 min	X	-	-	-	-	-	X
Identificación radioquímica	Rf de $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) similar al de un estándar fludesoxiglucosa (FDG) $\pm 10\%$	X	-	-	-	-	-	X
Prueba de endotoxinas bacterianas	$< 11,5$ UE/mL	X	-	-	-	-	-	X
pH	4,5 a 7,5	X	X	X	X	X	X	X
Pureza radioquímica	$\geq 90\%$	X	X	X	X	X	X	X
Pureza radionucleídica (505,9 a 516,1 KeV)	$\geq 99,5 \%$	X	X	X	X	X	X	X
Pureza química Aminopoliéter(Kriptofix)	$\leq 50$ $\mu\text{g/ml}$	X	-	-	-	-	-	X
Disolventes residuales • Etanol • Acetonitrilo	$\leq 0,5\%$ $\leq 0,04\%$	X	-	-	-	-	-	X
Aspecto	Solución límpida e incolora	X	-	-	-	-	-	X
Esterilidad	Estéril	X	-	-	-	-	-	X

Fuente: elaboración propia

## 2.5. Condiciones de almacenamiento

Para el estudio de estabilidad de radiofármacos PET se aplicará lo que corresponde a la Zona Climática IVA, a la temperatura ambiente:  $30 \pm 2$  °C en diferentes intervalos de tiempo.

Los radiofármacos se dispensan en envases impermeables, por lo que se realizará bajo condiciones de humedad relativa ambiente o controlada.

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo de tiempo
Estudio de estabilidad de radiofármacos PET: <sup>18</sup> F-fludesoxiglucosa ( <sup>18</sup> F-FDG)	$30 \pm 2$ °C	Hasta 12 h después de sintetizar el producto final

## 2.6. Cambios significativos que invalidan el estudio de estabilidad

- Impurezas radioquímicas igual o superior a 10 %.
- Incumplimiento de los criterios de aceptación
- Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas, más allá de los límites establecidos
- Alteraciones importantes en la apariencia y pruebas de funcionalidad del producto como cambio de color, precipitaciones.
- Temperaturas de almacenamiento por encima de 32 °C o por debajo de 28°C.

## 2.7. Estudios de estabilidad en uso

El objetivo de realizar los estudios de estabilidad en uso es brindar información en el rotulado sobre la preparación, condiciones de almacenamiento y período de uso de los productos multidosis después de . , abiertos o reconstituidos; además de brindar información sobre soluciones con las cuales el producto puede ser mezclado o diluido para su administración.

Para la realización de los estudios de estabilidad en uso debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- El estudio de estabilidad en uso debe realizarse en los siguientes casos:
  - a) Productos multidosis y que en el tratamiento terapéutico estos deban cerrarse y abrirse continuamente;
  - b) Productos que serán mezclados con diferentes solventes u otros productos.
- El diseño de estudio debe realizarse de tal manera que pueda simular el uso del producto en la práctica al inicio y final del período de uso propuesto.
- El estudio debe realizarse como mínimo en dos lotes de al menos a escala piloto, uno de ellos debe ser seleccionado para realizar los ensayos al final de la vida útil propuesto o establecido.
- Los ensayos a realizar son los susceptibles a cambios: físicos, químicos y microbiológicos, tales como:
  - a) Físicos: aspecto, color, claridad, partículas extrañas, según corresponda;
  - b) Químicos y fisicoquímicos: valoración, productos de degradación, pH;
  - c) Microbiológicos: recuento microbiano, esterilidad según corresponda.

## **2.8. Programa de seguimiento de estabilidad**

- Después de haber obtenido el registro sanitario y fabricado los tres o dos primeros lotes, la estabilidad del producto debe ser monitorizada de acuerdo a un programa de seguimiento a lo largo de su vida útil y en las condiciones de almacenamiento, consistentes con las condiciones de almacenamiento del rotulado autorizado, a fin de detectar cualquier problema en la estabilidad asociado con la formulación en el sistema envase cierre en el cual se comercializa el producto.
- El programa de seguimiento de estabilidad se aplica en:

- a) Al menos un lote por año del producto fabricado: debe ingresar al programa de seguimiento a menos que no haya producción en el año. La frecuencia de análisis puede ser realizado anualmente.
- b) Cualquier cambio o desviación significativa en el proceso de fabricación o el sistema envase cierre.

## 2.9. Periodo de validez

El periodo de validez será, para productos almacenados en condiciones generales, productos contenidos en envases impermeables, semipermeables y refrigerados:

- a) Cuando los estudios de estabilidad no presentan cambios significativos en los resultados, no presentan variabilidad, no será necesario realizar análisis estadísticos y se otorgará un periodo de validez tentativo de máximo doce (12) horas.

## 2.10. Consideraciones para el rotulado

Condición de temperatura y humedad que se realizó el estudio de estabilidad	Temperatura rotulada (°C)	Interpretación: almacenarse en condiciones de °C
30 °C ± 2 °C / 65% HR	Almacénese entre 15 y 30	De 15 a 30

## **4.2. Producción de radiofármaco PET 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa)**

La producción se realizó en un módulo de síntesis automatizado *FASTlab* dentro de una celda caliente bajo condiciones ambientales de aire controladas por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina.

### **4.2.1. Descripción de producción: instalaciones, recinto y equipos de producción**

a) **Instalación.** Área de producción del Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud.

#### **b) Recintos de producción**

**Celda de síntesis:** celda con 75 mm de espesor de plomo, habilitado, con sistema de inyección y extracción de aire filtrado Clase C.

**Precámara:** se separa de la celda de fraccionamiento una pared con una puerta blindada de 75 mm de espesor de plomo con inyección y extracción de aire filtrado con flujo laminar Clase B.

**Celda de fraccionamiento:** celda con 75 mm de espesor de plomo, habilitado, con sistema de inyección y extracción de aire filtrado con flujo laminar Clase A.

### **4.2.2. Descripción de procedimiento de producción**

En general, la síntesis se realizó en un módulo de síntesis automatizado *FASTlab* dentro de una celda caliente bajo condiciones ambientales de aire controladas, las que consta por las siguientes etapas.

#### **a) Producción del radioisótopo flúor -18 [<sup>18</sup>F]**

La producción de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) comienza con la producción de fluor-18 [<sup>18</sup>F] en el ciclotrón. El <sup>18</sup>F es producido por irradiación de agua enriquecida en oxígeno-18 con protones de mediana energía.

El Seguro Social de Salud - ESSALUD cuenta con un Ciclotrón para la producción de radioisótopos para tomografía por emisión de positrones (PET) de la marca *General Electric*, modelo *Pet Trace*, con energía fija de 16.5 MeV para producir protones, con capacidad para irradiar simultáneamente 02

blancos con capacidad para producir radioisótopos como: Carbono-11, Fluor-18, Nitrogeno-13, Oxígeno -15.

**b) Síntesis radioquímica de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG)**

El 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) se preparó por sustitución nucleofílica, dentro de un módulo automático e informatizado. Es preparada por sustitución nucleofílica de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil- $\beta$ -D-manopiranososa (triflato de manosa) por fluoruro  $^{18}\text{F}$  catalizada por un amino-poliéster (*Krptofix* K22). La molécula precursora triflato de manosa, es una molécula de azúcar que contiene un grupo saliente disponible (trifluorometanosulfonilo) para una fácil reacción nucleofílica en el carbono 2 en la molécula, mientras que los otros cuatro sitios de reacción potenciales están bloqueados con grupos protectores (tetra-acetilo).

**c) Hidrólisis alcalina y purificación**

La hidrólisis, en condiciones alcalinas, produce el posterior desbloqueo de los grupos protectores (acetilo), dando como resultado la formación de 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa). La preparación es purificada por cromatografía seriada con combinaciones de resina de cambio iónico, alúmina y sílica gel derivatizada de octadecilsilil.

**d) Filtración esterilizante y fraccionamiento**

La solución de 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) obtenida debe cumplir las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos USP 41. Posee vida media física de 109,8 minutos, emite positrones y radiación de aniquilación fotónica. En la celda de fraccionamiento al producto terminado a evaluar se agrega 0,2% de etanol absoluto para analizar el efecto estabilizante reductor y atenuador de la radiolisis del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG).

**4.2.3. Rendimiento final: límite de aceptación**

El rendimiento es calculado en base a la actividad del radioisótopo que llega del ciclotrón al módulo de síntesis, con la actividad final obtenida del radiofármaco

antes de la transferencia al vial granel.

Calculo:

$$R\% = \frac{\text{mCi Rad. Isoto.} \times 100}{\text{mCi Rad. Farm.}}$$

R% = Rendimiento expresado en porcentaje

mCi = mili curie

Rad. Isoto = radio Isótopo

Rad. Farm = radio fármaco

Para nuestro estudio se han producido 20 lotes de radiofármaco

<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa con las siguientes características:

**Tabla 3.** Resultados de producción de radioisótopo <sup>18</sup>F y de radiofármaco <sup>18</sup>F-FDG

	<b>Actividad radioisótopo <sup>18</sup>F (Ci)</b>	<b>Actividad radiofármaco <sup>18</sup>F-FDG (Ci)</b>	<b>Rendimiento de síntesis (%)</b>
N	20	20	20
Media	7,35	5,28	72,45
Mediana	7,53	5,46	71,00
Desviación estándar	1,27	0,80	6,44
Mínimo	4,49	3,32	66,00
Máximo	8,77	6,60	88,00

De la tabla se aprecia que la media de la actividad obtenida de radioisótopo <sup>18</sup>F es 7,35 Ci, el 50% del total de datos son menores a 7,53 Ci, los datos se desvían con respecto a la media en promedio de 1,27 Ci, el valor mínimo es 4,49 Ci y el valor máximo es 8,77 Ci.

De la tabla se aprecia que la media de la actividad obtenida de radiofármaco <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es 5,28 Ci, el 50% del total de datos son menores a 5,46 Ci, los datos se desvían con respecto a la media en promedio de 0,80 Ci, el valor mínimo es 3,32 Ci y el valor máximo es 6,60 Ci.

De la tabla se aprecia que la media del rendimiento del proceso de síntesis es 72,45 %, el 50 % del total de datos son menores a 71 %, los datos se desvían con respecto al media en promedio de 6,44 mCi, el valor mínimo es 66% y el valor máximo es 88%.

#### 4.3. Resultados de estudio de la influencia del etanol 0,2% en la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa)

En el presente estudio se ha evaluado la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) (pH, identidad y pureza radionucleídica y radioquímica, pureza química, endotoxinas bacterianas y esterilidad).

**Tabla 4.** Comparación de medias de la concentración (mCi/mL) del radiofármaco sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	Concentración mCi/ml	Media *	N	Desviación estándar	P**
t <sub>0</sub>	Sin etanol	24,8	20	2,4	0,44
	Con etanol	24,4	20	2,7	

\*Prueba de wilcoxon \*\*p<0,05 significativo

De la tabla 4, se aprecia que la media de la concentración mCi/ml en t<sub>0</sub> sin etanol es 24,8 mCi/ml ± 2,4 mCi/ml, mientras que la concentración mCi/ml en t<sub>0</sub> con etanol 24,4 mCi/ml ± 2,7 mCi/ml, no se encontró diferencias significativas p>0,05

##### 4.3.1. Identificación radionucleídica (Periodo de semidesintegración)

La identificación radionucleídica se efectuó con un activímetro, mediante la determinación del periodo de semidesintegración del radiofármaco, realizando dos medidas de actividad de la muestra en las mismas condiciones geométricas, por un período de tiempo de 10 minutos.

**Tabla 5.** Comparación de medias de la identificación radionucleídica (T<sub>1/2</sub>) en el T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub> sin etanol y T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub> con etanol

Identificación radionucleida (T <sub>1/2</sub> )		N	Media*	Desviación estándar	Test de Wilcoxon
Blanco (sin etanol)	t <sub>0</sub>	20	110,1	1,6	P=0,97
	t <sub>6</sub>	20	110,0	0,6	
Muestra (con etanol 0,2%)	t <sub>0</sub>	20	110,5	1,8	p=0,48
	t <sub>6</sub>	20	110,2	0,9	

\*Prueba de Wilcoxon p<0,05 significativo

No se encontraron diferencias significativas de la identificación radionucleídica (T<sub>1/2</sub>) en los t<sub>0</sub> y t<sub>6</sub> con etanol P>0,05, asimismo, No se encontraron diferencias significativas de la identificación radionucleida (T<sub>1/2</sub>) t<sub>0</sub> y t<sub>6</sub> con etanol P>0,05



De la tabla 5 se aprecia que la media de la identificación radionucleídica ( $T_{1/2}$ ) en  $T_0$  sin etanol es  $110,1\text{min} \pm 1,6\text{min}$ , mientras que la identificación radionucleídica ( $T_{1/2}$ ) en  $T_0$  con etanol  $110,5 \pm 1,8$ , no se encontró diferencias significativas  $p>0,05$ , asimismo, la media de la identificación radionucleídica ( $T_{1/2}$ ) en  $T_6$  sin etanol es  $110\text{ min} \pm 0,6\text{min}$ , mientras que la identificación radionucleídica ( $T_{1/2}$ ) en  $T_0$  con etanol  $110,2\text{ min} \pm 0,92\text{ min}$ , no se encontró diferencias significativas  $p>0,05$

#### 4.3.2. Identificación radioquímica

El valor RF de la  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) en el cromatograma de la solución de prueba debe corresponder con el valor del cromatograma de la solución estándar fludesoxiglucosa (FDG), según se obtienen en la prueba de pureza radioquímica.

**Tabla 6.** Comparación de medias de la identificación radioquímica en el  $t_0$ ,  $t_6$  sin etanol y  $t_0$ ,  $t_6$  con etanol

Identificación radioquímica		N	Media+	Desviación estándar	Test de Wilcoxon
Blanco (sin etanol)	$t_0$	20	0,12	4,17	$p=0,15$
	$t_6$	20	1,66	2,26	
Muestra (con etanol 0,2%)	$t_0$	20	1,47	3,82	$p=0,73$
	$t_6$	20	1,83	2,74	

+Prueba de Wilcoxon  $p<0,05$  significativo

No se encontraron diferencias significativas en los  $t_0$  y  $t_6$  con etanol  $P>0,05$ , asimismo, No se encontraron diferencias significativas en los  $t_0$  y  $t_6$  con etanol  $P>0,05$

De la tabla se aprecia que la media de la Identificación radioquímica en  $T_0$  sin etanol es  $0,12\% \pm 4,17\%$ , mientras que la identificación radioquímica en  $T_0$  con etanol es  $1,47\% \pm 3,82\%$  no se encontró diferencias significativas  $p>0,05$ , asimismo, la Identificación radioquímica en  $T_6$  sin etanol es  $1,66\% \pm 2,26\%$ , mientras que la Identificación radioquímica en  $T_6$  con etanol  $1,83\% \pm 2,74\%$  no se encontró diferencias significativas  $p>0,05$

#### 4.3.3. Prueba de endotoxinas bacterianas

La prueba de endotoxinas bacterianas se empleó una solución de lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL) por el método colorimétrico.

**Tabla 7.** Comparación de resultados obtenido de endotoxinas bacterianas sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	Endotoxina bacteriana	Resultado obtenido	N	Desviación estándar
t <sub>0</sub>	Sin etanol	< 1 UE/mL	20	0
	Con etanol	< 1 UE/mL	20	0
t <sub>6</sub>	Sin etanol	< 1 UE/mL	20	0
	Con etanol	< 1 UE/mL	20	0

Se realizó la prueba en los 20 lotes producidos y se obtuvo como resultado < 1 UE/mL. Contiene menos de 175/V Unidades USP de endotoxinas por mL de inyección, en donde V es la dosis máxima total administrada, en ml, en la fecha de caducidad.

#### 4.3.4. pH

Los radiofármacos PET inyectables deben estar en el intervalo de pH adecuado para administración intravenosa. Debido al volumen limitado de un producto farmacéutico para PET, la medición del pH se realizó usando tiras de papel de rango estrecho. Se debe considerar el uso de estándares de pH para asegurar la exactitud de las determinaciones del pH el cual debe estar entre 4,5 y 7,5.

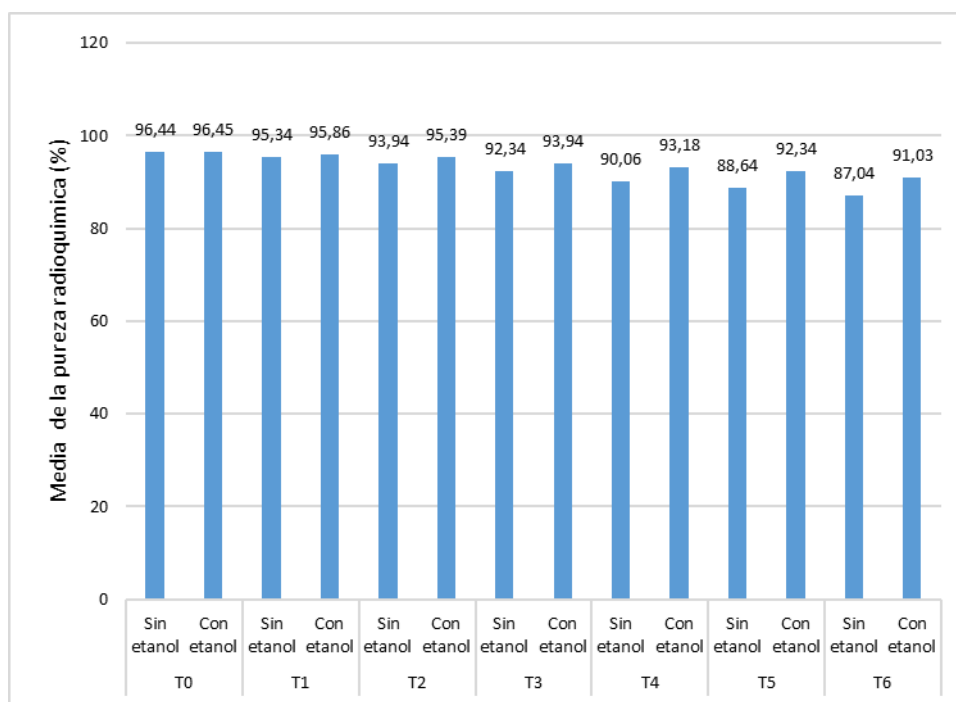
**Tabla 8.** Comparación de resultados obtenido de pH sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	pH	Resultado obtenido	N	Desviación estándar
t <sub>0</sub>	Sin etanol	5,5	20	0
	Con etanol	5,5	20	0
t <sub>6</sub>	Sin etanol	5,5	20	0
	Con etanol	5,5	20	0

Se realizó la prueba en los 20 lotes producidos y se obtuvo como resultado 5,5 de pH.

#### 4.3.5. Pureza radioquímica

Se efectúa a fin de determinar la degradación de la pureza radioquímica con el tiempo la radioactividad de la  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa deberá ser mayor o igual al 90% de la radioactividad total.



**Figura 8.** Comparación de medias de la pureza radioquímica sin etanol y con etanol según tiempo.

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 9.** Comparación de medias de la pureza radioquímica en el T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub> sin etanol y T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub> con etanol

Pureza radioquímica (PR)	Tiempo	N	Media	Desviación estándar	Test de Friedman	Test de Wilcoxon						
						t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
Sin etanol	t <sub>0</sub>	20	96,44	0,70	p=0,000*			p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>1</sub>	20	95,34	0,75				p=0,01*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>2</sub>	20	93,94	1,01					p=0,02*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>3</sub>	20	92,34	1,13						p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>4</sub>	20	90,06	1,13								p=0,00*
	t <sub>5</sub>	20	88,64	1,12								
	t <sub>6</sub>	20	87,04	2,25								
Con etanol	t <sub>0</sub>	20	96,45	0,74	p=0,000*			p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>1</sub>	20	95,86	0,67				p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>2</sub>	20	95,39	0,81					p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>3</sub>	20	93,94	0,88						p=0,00*	p=0,00*	p=0,00*
	t <sub>4</sub>	20	93,18	0,81								p=0,00*
	t <sub>5</sub>	20	92,34	0,87								
	t <sub>6</sub>	20	91,03	0,76								

\*p<0,05 significativo

De la tabla se aprecia que la media de la pureza radioquímica sin etanol : PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>2</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>3</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>3</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>4</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>4</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>5</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) .

De la tabla se aprecia que la media de la pureza radioquímica con etanol : PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>2</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>3</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>3</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>2</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>4</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>3</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>4</sub> >PRt<sub>5</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>4</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) ;PR t<sub>5</sub> >PRt<sub>6</sub> (p<0,05) . PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>2</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>2</sub> (p<0,05) ; PR t<sub>1</sub> >PRt<sub>2</sub> (p<0,05) ;

De la tabla se aprecia que la media de la pureza radioquímica en T<sub>1</sub> sin etanol es 95,34% ± 0,75% , mientras que la pureza radioquímica en T<sub>1</sub> con etanol 95,86% ± 0,67 se encontró diferencias significativas p<0,05, asimismo se encontró diferencias significativas en los tiempos T<sub>2</sub> p<0,05 mayor pureza radioquímica con el etanol ,T<sub>3</sub> p<0,05 mayor pureza radioquímica con el etanol,T<sub>4</sub> p<0,05 mayor pureza radioquímica con el etanol,T<sub>5</sub> p<0,05 mayor pureza radioquímica con el etanol y T<sub>6</sub> p<0,05 mayor pureza radioquímica con etanol.

#### 4.3.6. Pureza radionucleídica

Utilizando un espectrómetro de rayos gamma adecuado, se contó una alícuota adecuada de la muestra de  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Se analizó el espectro gamma resultante para identificar la presencia de fotopicos no característicos de las emisiones de  $^{18}\text{F}$ . No menos del 99,5% de las emisiones gamma observadas deben corresponder a 511 Kev o a los picos de dispersión Compton de  $^{18}\text{F}$ .

**Tabla 10.** Comparación de medias de la pureza radionucleídica sin y con etanol según el tiempo del  $t_0$  a  $t_6$ . +Prueba de Wilcoxon \* $p < 0,05$  significativo

Pureza radionucleídica		N	Media	Desviación estándar	Test de Friedman
Sin etanol	$t_0$	20	511,53	2,40	$p=0,49$
	$t_1$	20	511,01	0,24	
	$t_2$	20	510,97	0,04	
	$t_3$	20	510,93	0,19	
	$t_4$	20	510,97	0,10	
	$t_5$	20	511,02	0,05	
	$t_6$	20	510,97	0,11	
Con etanol	$t_0$	20	510,30	2,98	$p=31$
	$t_1$	20	510,98	0,10	
	$t_2$	20	510,97	0,11	
	$t_3$	20	510,94	0,20	
	$t_4$	20	510,93	0,07	
	$t_5$	20	511,00	0,08	
	$t_6$	20	510,98	0,11	

No se encontró diferencias significativas entre la media de la pureza radionucleídica en los tiempos de  $T_0$  a  $T_6$  sin etanol m de la misma manera, no se encontró diferencias significativas entre la media de la Pureza radionucleídica en los tiempos de  $T_0$  a  $T_6$  con etanol.

#### 4.3.7. Pureza química (aminopoliéster *kriptofix*)

El aminopoliéster [2.2.2)-criptando, un reactivo común usado en la preparación de producto farmacéuticos para tomografía por emisión de positrones, se evaluó mediante técnicas colorimétricas.

**Tabla 11.** Comparación de resultados obtenido de *kriptofix* sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	Identificación radioquímica	Resultado obtenido	N	Desviación estándar
$t_0$	Sin etanol	$< 5 \text{ ug/mL}$	20	0
	Con etanol	$< 5 \text{ ug/mL}$	20	0
$t_6$	Sin etanol	$< 5 \text{ ug/mL}$	20	0
	Con etanol	$< 5 \text{ ug/mL}$	20	0

#### 4.3.8. Disolventes residuales

La pureza química del producto farmacéutico para PET debe evaluarse para determinar la presencia de impurezas volátiles, reactivos residuales y/o precursores, así como subproductos. Tales como acetonitrilo y alcohol etílico, mediante cromatografía de gases.

**Tabla 12.** Comparación de medias de los componentes residuales en el  $t_0$ ,  $t_6$  sin etanol y  $t_0$ ,  $t_6$  con etanol

Componentes residuales		N	Media+	Desviación estándar	Test de Wilcoxon
Sin etanol	$t_0$	20	0,0004	0,0003	P=0,27
	$t_6$	20	0,0008	0,0019	
Con etanol	$t_0$	20	0,2045	0,0033	p=0,46
	$t_6$	20	0,2038	0,0028	

+Prueba de Wilcoxon  $p < 0,05$  significativo

No se encontraron diferencias significativas de los Componentes residuales en los  $t_0$  y  $t_6$  sin etanol  $P > 0,05$ , asimismo, No se encontraron diferencias significativas de los Componentes residuales en los  $t_0$  y  $t_6$  con etanol  $P > 0,05$

En la tabla podemos apreciar que la media de disolventes residuales: etanol en  $T_0$  sin etanol es  $0,0004\% \pm 0,003\%$ , mientras que la media de disolventes residuales: etanol en  $T_0$  con etanol  $0,2045 \pm 0,0033\%$  se encontró una diferencia significativa  $p < 0,05$ . Asimismo, la media de disolventes residuales: etanol en  $T_6$  sin etanol es  $0,0008\% \pm 0,0019\%$ , mientras que la media de disolventes residuales: etanol en  $t_6$  con etanol  $0,2038\% \pm 0,0028\%$  se encontró diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 13.** Comparación de medias disolventes residuales: acetonitrilo en el  $t_0$ ,  $t_6$  sin etanol y  $t_0$ ,  $t_6$  con etanol

Disolventes residuales: acetonitrilo		N	Media+	Desviación estándar	Test de Wilcoxon
Sin etanol	$t_0$	20	0,00054	0,00087	P=0,81
	$t_6$	20	0,00046	0,00111	
Con etanol	$t_0$	20	0,000	0,000	
	$t_6$	20	0,000	0,000	

+Prueba de Wilcoxon  $p < 0,05$  significativo

No se encontraron diferencias significativas de los disolventes residuales: acetonitrilo en los  $t_0$  y  $t_6$  sin etanol  $p > 0,05$

De la tabla se aprecia que la media de disolventes residuales: acetonitrilo en  $t_0$  sin etanol es  $0,00054\% \pm 0,00087\%$  , mientras que la media de disolventes residuales: acetonitrilo en  $t_0$  con etanol  $0,000\% \pm 0,000\%$  se encontró diferencias significativas  $p < 0,05$ . Asimismo, la media de disolventes residuales: acetonitrilo en  $t_6$  sin etanol es  $0,00046\% \pm 0,00111\%$  , mientras que la media de disolventes residuales: acetonitrilo en  $t_6$  con etanol  $0,0000\% \pm 0,0000\%$  se encontró diferencias significativas  $p < 0,05$ .

#### 4.3.9. Aspecto

Los productos farmacéuticos para PET inyectables estaban exentos de partículas visibles. Debido a la naturaleza radioactiva de los productos farmacéuticos para PET, la prueba de apariencia tiene una inspección visual que cumplía con los requisitos de seguridad contra la radiación. Se consideró el uso de un estándar visual para asegurar la exactitud de las determinaciones de apariencia.

**Tabla 14.** Comparación de resultados obtenido de aspecto sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	Identificación radioquímica	Resultado obtenido	N	Desviación estándar
$t_0$	Sin etanol	Solución límpida e incolora	20	0
	Con etanol	Solución límpida e incolora	20	0
$t_6$	Sin etanol	Solución límpida e incolora	20	0
	Con etanol	Solución límpida e incolora	20	0

#### 4.3.10. Esterilidad

Los productos farmacéuticos para PET inyectables deben ser estériles. No es posible completar las pruebas de esterilidad antes de usar los productos farmacéuticos para PET. La inyección se puede distribuirse antes de la finalización de la prueba de esterilidad, que se inicia dentro de las 24 horas de la fabricación final.

**Tabla 15.** Comparación de resultados obtenido de esterilidad sin etanol y con etanol según tiempo

Tiempo	Identificación radioquímica	Resultado obtenido	N	Desviación estándar
$t_0$	Sin etanol	Estéril	20	0
	Con etanol	Estéril	20	0
$t_6$	Sin etanol	Estéril	20	0
	Con etanol	Estéril	20	0

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo general determinar la influencia del etanol en la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) producido en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud. Para ello se formuló un modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como el 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa), se realizó la producción de radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina y se ejecutó el estudio de estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa), en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud - Perú.

La presente propuesta de modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como el 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) considera los estudios de estabilidad para radiofármacos con periodos de semidesintegración ( $t_{1/2}$ ) cortos, como los producidos en un ciclotrón y aplicados en tomografía por emisión de positrones (PET /CT); permitirá verificar que la calidad está en concordancia con los requisitos sanitarios exigidos para productos farmacéuticos <sup>(45,46)</sup>. En nuestra legislación nacional, la Directiva Sanitaria de estudios de estabilidad de medicamentos publicada en 2009 <sup>(2)</sup>, no se enfoca a productos cuyos componentes son radiactivos y que tienen tiempos de vida media cortos, pero si a productos de síntesis <sup>(3)</sup>. En el modelo de estudio de estabilidad hemos considera los estudios de control de calidad de la Farmacopea de los Estados Unidos USP 41 <sup>(1,37)</sup>, para asegurar que cumplan con la eficacia, seguridad y calidad según los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud <sup>(47)</sup>, y de la Agencia Internacional de Energía Atómica IAEA <sup>(48-51)</sup>.

Para el estudio se produjo el radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) cumpliendo las normas de seguridad y protección radiológica <sup>(52-54)</sup>, por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina, siguiendo el método descrito por Figols & Marycel (2009) <sup>(36)</sup> y Richards & Scott (2012) <sup>(55)</sup> en el Centro de Producción de Radiofármacos de ESSALUD del Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Se realizó la producción del radiofármaco en la unidad de síntesis *FASTlab*, cumpliendo las normas de Buenas Prácticas de Manufactura <sup>(56)</sup> y el control de calidad



cumpliendo las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio <sup>(57)</sup>. Se ha obtenido un rendimiento de síntesis superior a 60% (tabla 3).

En nuestro estudio se evaluó el efecto de 0,2% de etanol en la estabilidad del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa); según el modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) propuesto. Se midieron a intervalos definidos en el modelo de estudio de estabilidad en el curso de 12 horas, en una concentración radiactiva media del blanco 24,8mCi/mL (917,6 MBq/mL) y de la muestra experimental 24,4mCi/mL (902,8 MBq/mL) (Tabla 4), para 20 blancos de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) y 20 muestras con 0,2% de etanol.

Las pruebas de identificación radionucleídica (tabla 5), identificación radioquímica (tabla 6), endotoxinas bacterianas (tabla 7), pureza química aminopolíester Kriptofix (tabla 11), disolventes residuales (tablas 12 y 13), aspecto (tabla 14), esterilidad (tabla 15); se determinaron al inicio (t<sub>0</sub>) y a las 12 horas (t<sub>6</sub>). Las pruebas de pH (tabla 8), pureza radionucleídica (tabla 10); se determinaron al inicio (t<sub>0</sub>), a las 2 (t<sub>1</sub>), 4 (t<sub>2</sub>), 6 (t<sub>3</sub>), 8 (t<sub>4</sub>), 10 (t<sub>5</sub>) y a las 12 horas (t<sub>6</sub>). Los resultados obtenidos de estas pruebas para el blanco y muestra están dentro de los límites de aceptación según la USP 41<sup>(1,38)</sup> Dantas, y otros (2013) <sup>(7)</sup>, Ferreyra, y otros (2009) <sup>(9)</sup> y Rahmani, y otros (2015) <sup>(12)</sup> encontraron resultados similares y verifican que la adición de etanol como estabilizante de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa no afectan significativamente en los resultados de estas pruebas, pero sí en la prueba de pureza radioquímica.

La prueba de pureza radioquímica (figura 7 y tabla 9); se determinaron al inicio (t<sub>0</sub>), a las 2 (t<sub>1</sub>), 4 (t<sub>2</sub>), 6 (t<sub>3</sub>), 8 (t<sub>4</sub>), 10 (t<sub>5</sub>) y a las 12 horas (t<sub>6</sub>). Para 20 blancos de <sup>18</sup>F-FDG y 20 muestras con 0,2% de etanol de <sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG). Para el blanco de <sup>18</sup>F-Fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG), después de las 8 horas se obtuvieron valores debajo del 90%. Para la muestra con 0,2% de etanol, el resultado se mantuvo el producto durante 12 horas dentro de los criterios de aceptación <sup>(1,38)</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos por Dantas, y otros, encontraron que las muestras de <sup>18</sup>F-Fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) (130 mCi / mL) producidas usando 0.1–0.4% de etanol fueron estables hasta 16 horas a temperaturas de almacenamiento de 5, 25 y 40 °C, en oposición <sup>18</sup>F-Fludesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) sin etanol eran inestables, siendo inadecuados para uso en pacientes solo 2 h después de la síntesis independiente de temperatura de almacenamiento <sup>(7)</sup>. Se encontró que la adición de 0,2% de etanol <sup>18</sup>F-

fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) estabilizó la formulación durante las 12 horas que duró en estudio, el cual se concuerda con otros estudios sobre el rol estabilizante del etanol en el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) <sup>(7,8,10,11,44)</sup>.

El Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud (CPRF) produce el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) para el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y Edgardo Rebagliati Martins<sup>(34)</sup>, para uso principalmente en pacientes oncológicos que representa una alternativa tecnológica moderna y beneficiosa para el diagnóstico, estadiaje, evaluación de respuesta al tratamiento, planificación de biopsia y planificación de radioterapia<sup>(15,23)</sup>, en cumplimiento de las prioridades prestacionales del Seguro Social de Salud EsSalud. Los resultados obtenidos al investigarse empíricamente la influencia del etanol en la estabilidad del radiofármaco genera un impacto positivo ya que brinda un mayor tiempo de acceso y disponibilidad del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG, manteniéndose el mismo costo fijo y variable de producción y control de calidad; considerando que el CPRF está ubicado cerca al Aeropuerto Internacional Jorge Chavez permitiría trasladarlo a cualquier punto del Perú para un mejor y temprano diagnóstico, a su vez brindará mayor esperanza de vida lo cual es invaluable monetariamente al ser el cáncer una de las enfermedades de mayor magnitud en el Perú<sup>(34)</sup>.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- 1) De acuerdo con nuestros resultados se ha verificado que el uso de una solución de 0,2% de etanol tiene efecto estabilizante en el radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) y mantiene la pureza radioquímica por encima del 90% hasta las 12 horas estudiadas.
- 2) Se formuló un modelo de estudio de estabilidad de radiofármacos PET como el 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) que permite cumplir con la normativa peruana que regula los registros sanitarios de radiofármacos tomando como referencia a las Agencias Reguladoras de Cuba, Colombia, de la Organización Mundial de la Salud y de la ICH.
- 3) Se realizó la producción de 20 lotes de radiofármaco 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa) por el método de fluoración nucleofílica e hidrólisis alcalina, para efectuar los estudios de efecto del etanol en la estabilidad del radiofármaco producido en el Centro de Producción de Radiofármacos de EsSalud – Perú.

## CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

1. La Autoridad Sanitaria Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) debe desarrollar e implementar un Reglamento de Estudios de Estabilidad de Radiofármacos y Manual de Buenas Prácticas de Distribución y Transporte de Radiofármacos, con el objetivo de garantizar su seguridad, eficacia y calidad.
2. La producción de radiofármacos PET debe garantizarse y cumplir con las normas sanitarias de producción, para lo cual, la Autoridad Sanitaria (DIGEMID) debe establecer normas de producción que apliquen a establecimientos hospitalarios.
3. En la producción del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa), que el Centro de Producción de Radiofármacos-EsSalud produce se recomienda adicionar 0,2% de etanol y estudiar el impacto logístico-económico y en las Buenas Prácticas de Distribución y Transporte en función de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación.
4. Se recomienda en los hospitales del Seguro Social de Salud-ESSALUD y Ministerio de Salud-MINSA de Lima y provincias, implementar unidades de Medicina Nuclear provistos de tecnología PET/CT, a fin de aprovechar los beneficios en pacientes oncológicos del radiofármaco 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-fludesoxiglucosa) con 0,2% de etanol, cuya estabilidad estudiada hasta las 12 horas permite un mayor radio de distribución a nivel nacional.

## CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 41-The National Formulary 36. 2017. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
2. Martins P, Da Silva J, Ramos M, Oliveira I, Felgueiras C, Herrerias R, *et al.* Radiochemical stability of radiopharmaceutical preparations. International Nuclear Atlantic Conference INAC. 2011; 1(1): 24-8.
3. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos. [Internet]. Lima: Resolución Ministerial N° 805-2009-MINSA; 2009 [acceso 20 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/rm80509.pdf>.
4. Ariza Alva F. Diseño de un manual de buenas prácticas de manufactura de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones y su implementación en un Centro Radiofarmacéutico PET [Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos E.A.P. Farmacia y Bioquímica; 2013.
5. Búrio E, Macásek F, Melichar M, Kropáček M, Procházka L. Autoradiolysis of the 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose radiopharmaceutical. [revista en Internet] 2005 [acceso 20 de julio de 2019]; 264(3). Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=6&sid=94af820b-9e0c-41d9-bb1a-464e36b99677%40sdc-v-sessmgr06>.
6. Jimenez I, Roca M, Campos F, Cordero J, Liarte I, Benítez A, *et al.* Influencia de la concentración radiactiva y el tiempo de almacenamiento sobre la pureza radioquímica de la 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa. Revista Española de Medicina Nuclear. 2006 julio; 25(1): 20-5.
7. Dantas N, Nascimento J, Santos N, Oliveira M. Radiolysis of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. Applied Radiation and Isotopes [revista en Internet] 2013 [acceso 25 de setiembre 2019]; 72(2013). Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/applied-radiation-and-isotopes>

8. Fawdry R. Radiolysis of 2-( $^{18}\text{F}$ ) fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) and the role of reductant stabilisers. *Applied Radiation and Isotopes* [revista en Internet] 2007 [acceso 20 de julio de 2019]; 65(2007). Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/applied-radiation-and-isotopes>
9. Ferreira SZ, Da Silva JB, Waquil SS, Correia RF. Stability study of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays. En: International Nuclear Atlantic Conference INAC. Rio de Janeiro: Associação brasileira de energia nuclear; 2009. 2-10.
10. Jacobson MS, Dankwart HR, Mahoe DW. Radiolysis of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) and the role of ethanol and radioactive concentration. *Applied Radiation and Isotopes* [revista en Internet] 2009 junio [acceso 20 de febrero de 2019]; 67(2009): Disponible en: <http://www.sci-hub.si/10.1016/j.apradiso.2009.01.005>.
11. Walters LR, Martin KJ, Jacobson MS, Hung JC, Mosman EA. Stability evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG at high radioactive concentrations. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [revista en Internet] 2014 setiembre [acceso 12 de junio de 2019]; 40(1). Disponible en: <http://tech.snmjournals.org/content/40/1/52>.
12. Rahmani S, Shahhoseini S, Mohamadi R, Vojdani M. Synthesis, quality control and stability studies of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose( $^{18}\text{F}$ -FDG) at different conditions of temperature by physicochemical and microbiological assays. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* [revista en Internet] 2015 setiembre [acceso 15 de julio de 2019]; 16 (2). Disponible en: [http://ijpr.sbm.ac.ir/article\\_2032.html](http://ijpr.sbm.ac.ir/article_2032.html)
13. Ministerio de Salud. Prevención y control del cáncer programa presupuestal 0024. MINSA [Internet] 2019 [acceso 30 de setiembre 2019]. Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2\\_6.pdf](https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2_6.pdf)
14. Strasser , Chavarri G, Villarreal G, Bychkovsky L, Debiassi M, Liedke P, *et al*. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the caribbean. *The Lancet Oncol Commission* [revista en Internet] 2015 octubre [acceso 19 de febrero 2019]; 16 (1). Disponible en: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)
15. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina L, Miranda J, *et al*. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. [revista en

- Internet] 2017 [acceso 25 de febrero de 2019]; 18(1). febrero 25. Disponible en: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)
16. Ministerio de Salud. Campaña Perú Contra el Cáncer: Decide prevenir, vive sin cáncer. [sede Web]. Lima: MINSA;2019 [acceso 22 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/campa%C3%B1as/329-campana-peru-contr-el-cancer-decide-prevenir-vive-sin-cancer>
  17. Vidaurre T, Santos C, Gomez H, Sarria G, Amorin E, Lopez M, *et al.* The implementation of the Plan Esperanza and response to the imPACT Review. Lancet Oncol [revista en Internet] 2017; [acceso 22 de octubre 2019]; 18(1): [4 pp.]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/oncology>
  18. Vallejos C. National plan for prevention, early detection, and cancer control in Peru. Asco Education Book [revista en Internet] 2013 [acceso 22 de octubre de 2019]; 1(1): [12 pp.]. Disponible en: <https://ascopubs.org/journal/edbk?cmpid=vanity-edbook&>
  19. Wahab M, Lahoupe B, Polo A, Zubirarreta E, Adnan R, Johnston P, *et al.* Assessment of cancer control capacity and readiness: the role of the International Atomic Energy Agency. Lancet Oncol [revista en Internet] 2017 [acceso 18 de octubre de 2019]; 18(1): [8 pp.]. Disponible en: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)
  20. Yang L, Venneti S y Nagrath D. Glutaminolysis: A Hallmark of cancer metabolism. . Rev. Biomed. Eng [revista en Internet] 2017 febrero [acceso 20 de agosto de 2019]; 12(27): [32 pp.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044546>
  21. Lopez F, Zamora E, Alonso J y Mendoza G. Tomografía por emisión de positrones: los nuevos paradigmas. Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas [revista en Internet] 2007 [acceso 15 de junio de 2019]; 10(1): [11 pp.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43211941004>
  22. Vaquero JJ y Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. Rev. Biomed Eng [revista en Internet] 2015 noviembre [acceso 25 de agosto de 2019]; 17(1): [385-414]. Disponible en: <https://www.annualreviews.org>

23. Ladron D, Pefaur R y Pardo C. Neoplasias insospechadas detectadas en pacientes que realizaron PET/CT de cuerpo entero. Revista Médica Clínica CONDES [revista en Internet] 2010 agosto [acceso 24 de julio de 2019]; 21(5): [845-50]. Disponible en: <https://doaj.org/article/bf7ad83868794dd9a5f8d522d4f8de2e>
24. Conti M y Eriksson L. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. EJNMMI Physics [revista en Internet] 2016 [acceso 20 de octubre de 2019]; 3(8): [17 pp.]. Disponible en: <http://www.sci-hub.si/10.1186/s40658-016-0144-5>
25. Estrada SG, Altamirano LJ y Ochoa CF. Captaciones fisiológicas y variantes normales en el estudio PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Cirugía y Cirujanos [revista en Internet] 2007 diciembre [acceso 20 de junio de 2019]; 75(6): [491-97]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66275614>
26. Maia Dantas D. Toxicidad aguda y subaguda do radiofarmaco  $^{18}\text{F}$ -FDG [Tesis para optar el grado de maestro Ciencias de Tecnología Nuclear]. Sao Paulo: Universidad de Sao Paulo, Tecnologia Nuclear; 2013.
27. Yamil C, Illanes L. Radiofármacos en medicina nuclear. 1st ed. Edulp , editor. La Plata: Editorial de la Universidad de La Plata; 2015.
28. Zubillaga M, Salgueiro M, Goldman C, Martín G y Rivera E. Enseñanza de Radiofarmacia en la Universidad. Avances en radiofarmacia ALASBIMN. 2009; 1(1): 104-11.
29. Avila RM, Alva SH. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. Unidad PET, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México [revista en Internet] 2010 octubre. [acceso 20 de marzo de 2019]; 5(3): [8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/elresidente>
30. Arroyo OC. Radiofármacos utilizados en la tomografía por emisión de positrones: presente y perspectivas de futuro. Radiología [revista en Internet] 2016 julio. [acceso 29 de octubre de 2019]; 917(1): [13 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.07.003>
31. International Atomic Energy Agency. PET/CT Atlas on Quality Control and Image Artefacts [en línea]. Austria: Marketing and Sales Unit Publishing Section IAEA; 2014. [acceso 20 de setiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.iaea.org/books>



32. Montravers F, Nataf V, Balogova S, Kerrou K, Huchet V, Pascal O, *et al.* Tomographie d'émission de positons et radiopharmaceutiques spécifiques en oncologie: exemples d'application. *Medicine Nucleaire* [revista en Internet] 2009 febrero. [acceso 25 de agosto de 2019]; 33(2009): [8 p.]. Disponible en: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
33. Obaya Valdivia A, López López J, Vargas Rodriguez YM, Camacho Gonzales O. Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. *Educación Química* [revista en Internet] 2016. [acceso 25 de agosto de 2019]; 65(1): [8 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.04.005>
34. Documet CJ, Huerta EA. La fluorodesoxiglucosa y su influencia para detectar el cáncer en el tomógrafo por emisión de positrones [Tesis para optar el grado académico de maestro en ciencias de la ingeniería electrónica]. Callao: Universidad Nacional del Callao, Facultad de ingeniería Eléctrica y Electrónica; 2016.
35. Peñuelas Sánchez I. Radiofármacos PET. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2001 junio; 20(6): 477-98.
36. Figols de Barboza M. Avances en Radiofarmacia. Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -FDG y producción de Na-18F. *Avances en radiofarmacia ALASBIMN*. 2009; 1(1): 94-103.
37. Koziorowski J. A simple method for the quality control of  $^{18}\text{F}$ -FDG. *ELSEVIER* [revista en Internet] 2010 marzo. [acceso 28 de julio de 2019]; 68(1): [2 p.]. Disponible en: [www.elsevier.com/locate/apradiso](http://www.elsevier.com/locate/apradiso)
38. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 42-The National Formulary 37. 2019. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
39. Food and Drug Administration. Guidance PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP) [monografía en Internet]. Maryland: FDA; 2009. [acceso 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/PET-Drugs--Current-Good-Manufacturing-Practice-%28CGMP%29--Small-Entity-Compliance-Guide.pdf>
40. Figols de Barboza M. Control de Calidad de Radiofármacos.  $^{18}\text{F}$ -FDG – Fluodeoxiglucosa. *Avances en radiofarmacia ALASBIMN*. 2011; 1(1): 111-14.

41. Huang YY, Taylor S, koziorowski J, Chang YN, Kao WH, Tzen KY, *et al.* A two-center study for the quality control of  $^{18}\text{F}$ -FDG using FASTlab phosphate cassettes. *Ann Nucl Med.* 2016; 30(1): 563-71.
42. European Pharmacopeia. European Directorate for the Quality of the medicine. In Fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) injection. 9th ed. Spain; 2019. 1135-37.
43. Józai I, Svidró M, Pótári N. Recommendations for selection of additives for stabilization of  $^{18}\text{F}$ -FDG. *ELSEVIER Applied Radiation and Isotopes* [revista en Internet] 2019 febrero. [acceso 10 de febrero de 2020]; 146(1): [6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.02.001>
44. Kiselev M, Tadino V. Stabilization of radiopharmaceuticals labeled with 18-F. Washington patent 7,018,614. 2006 marzo 28.
45. MINSA. Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. [Internet]. Lima, 2009 [acceso 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ley29459.pdf>
46. MINSA. Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. [Internet]. Lima, 2011. [acceso 20 de setiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf>
47. World Health Organization. Medicines and health products. [Internet]. Ginebra: Comité de expertos de WHO; 2019. [acceso 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/en/)
48. International Atomic Energy Agency. Standard Operating Procedures for PET/CT. [Internet]. Austria: Marketing and Sales Unit Publishing Section IAEA; 2013. [acceso 20 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.iaea.org/publications>.
49. International Atomic Energy Agency. Competency Based Hospital Radiopharmacy Training. [Internet]. Austria: Marketing and Sales Unit Publishing Section IAEA; 2010. [acceso 30 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.iaea.org/books>

50. International Atomic Energy Agency IAEA. Quality Management Audits in Nuclear Medicine Practices. [Internet]. Austria: Marketing and Sales Unit Publishing Section IAEA; 2015. [acceso 20 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.iaea.org/books>
51. International Atomic Energy Agency IAEA. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. [Internet]. Austria: Marketing and Sales Unit Publishing Section IAEA; 2008 [acceso 30 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.iaea.org/books>
52. IPEN. Ley de regulación de uso de fuentes de radiación ionizante Ley 28028. [Internet]. Lima; 2003 [acceso 20 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.ipen.gob.pe/transparencia/regulacion/normatividad/ley\\_28028.htm](https://www.ipen.gob.pe/transparencia/regulacion/normatividad/ley_28028.htm)
53. Reglamento de la Ley de Regulación del uso de Fuentes de la Radiación Ionizante. Publicado en el diario oficial El Peruano, Decreto Supremo N° 039-2008-EM, (19 de julio de 2008).
54. Ministerio de Energía y Minas. Reglamento de seguridad radiológica [Internet]. Lima: IPEN; 1997. [acceso 25 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.ipen.gob.pe/transparencia/regulacion/normatividad/ds009\\_97em.pdf](https://www.ipen.gob.pe/transparencia/regulacion/normatividad/ds009_97em.pdf)
55. Richards M y Scott P. Sythesis of [18F]-Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) [Internet]. New Jersey: Wiley; 2012. [acceso 20 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781118140345.ch1>
56. MINSA. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Perú. Publicado en el diario oficial El Peruano, Decreto Supremo N° 021-2018-SA, (22 de agosto de 2018).
57. MINSA. Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos. Publicado en el diario oficial El Peruano, Decreto Supremo N° 017-2018-SA, (23 de julio de 2018).
58. Graça A, Sanchez SR, Garcia BL, Rayo MJ y Lucena F. Factores que influenciam a estabilidade da  $^{18}\text{F}$ -FDG. Saúde & Tecnologia MAIO [revista en Internet] 2011. [acceso 20 de julio de 2019]; 5(1): [4 p.]. Disponible en: <https://doaj.org/article/35c6a281846a4d6abf2825fb852dc644>

## CAPÍTULO IX. ANEXOS

### Anexo 01. Registro de estudio de estabilidad de radiofármaco $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Muestra:				Lote:			Fecha:	
Datos del blanco	Volu- men:	ml	Actividad:	mCi	Hora calibración:		Concentración:	mCi/mL
Datos muestra con etanol	Volu- men:	ml	Actividad:	mCi	Hora calibración:		Concentración:	mCi/mL

Ensayo	Especificación	Resultado obtenido						
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
Identificación radionucleídica (Período de semidesintegración)	105 a 115 min		--	--	--	--	--	
Identificación radioquímica	Rf similar al estándar $^{18}\text{F}$ -FDG $\pm 10\%$		--	--	--	--	--	
Prueba de endotoxinas bacterianas	< 11,5 UE/mL		--	--	--	--	--	
pH	4,5 a 7,5							
Pureza radioquímica	$\geq 90\%$							
Pureza radionucleídica en 505,9 a 516,1 KeV	$\geq 99,5 \%$							
Pureza química Aminopoliéter (Kriptofix)	$\leq 50 \mu\text{g/ml}$		--	--	--	--	--	
Disolventes residuales • Etanol • Acetonitrilo	$\leq 0,5\%$ $\leq 0,04\%$		--	--	--	--	--	
Aspecto	Solución límpida e incolora		--	--	--	--	--	
Esterilidad	Estéril		--	--	--	--	--	

**Anexo 02.** Registro de determinación de identidad radionucleídica ( $T_{1/2}$ )  
(Periodo de semidesintegración)

**Muestra:**..... **N° Lote:** .....**Fecha:** .....

**Datos de equipo: Activímetro**

<b>Marca y modelo:</b> CAPINTEC/ CRC-25 PET	<b>Código:</b>
---	----------------

**Registro de datos blanco**

	$A_0$ medido (mCi)	$A_f$ medido (mCi)	$\Delta t$ min ( $t = t_f - t_0$ )	<b>Calculo semivida</b>
Blanco $t_0$	= .....	= .....	= .....	$t_{1/2} = (\ln 2) * \Delta t \div \ln(A_0/A_f)$  $t_{1/2} = \dots\dots\dots \text{min}$ Tiempo de vida media: 105 min $< t_{1/2} < 115$
Blanco $t_0 + 12$ Horas	= .....	= .....	= .....	$t_{1/2} = (\ln 2) * \Delta t \div \ln(A_0/A_f)$  $t_{1/2} = \dots\dots\dots \text{min}$ Tiempo de vida media: 105 min $< t_{1/2} < 115$

**Registro de datos muestra con etanol**

	$A_0$ medido (mCi)	$A_f$ medido (mCi)	$\Delta t$ min ( $t = t_f - t_0$ )	<b>Calculo semivida</b>
Muestra $t_0$	= .....	= .....	= .....	$t_{1/2} = (\ln 2) * \Delta t \div \ln(A_0/A_f)$  $t_{1/2} = \dots\dots\dots \text{min}$ Tiempo de vida media: 105 min $< t_{1/2} < 115$
Muestra $t_0 + 12$ Horas	= .....	= .....	= .....	$t_{1/2} = (\ln 2) * \Delta t \div \ln(A_0/A_f)$  $t_{1/2} = \dots\dots\dots \text{min}$ Tiempo de vida media: 105 min $< t_{1/2} < 115$

**Anexo 03.** Registro de determinación de identificación radioquímica

**Muestra:**.....**N° Lote:** .....**Fecha:** .....

**Datos de equipo: Radiocromatógrafo (EZ TLC SCANNER)**

<b>Marca y modelo:</b> EZ-SCAN/ A1-390	<b>Código:</b>
--	----------------

**Datos de materiales y reactivos usados**

<b>Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Lote</b>	<b>Expira</b>
Solución Ácido sulfúrico 2 N	qs	Preparado:	Expira:
Fase móvil acetonitrilo 95%	qs	Preparado:	Expira:
Estándar 18F-Fludesoxiglucosa	qs	Preparado:	Expira:

**Registro de datos blanco**

	<b>Muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Rf de muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Estándar de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Rf de muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Diferencia porcentual de Rf</b>
<b>Blanco t<sub>0</sub></b>	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm /Distancia solvente _____ mm  = .....	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia recorrida por muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia recorrida por solvente _____ mm  = .....	Rf Muestra (____) - Rf Std (____) /RfStd() X 100  = ..... (Debe estar dentro de ± 10%)
<b>Blanco t<sub>0</sub> + 12 Horas</b>	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia solvente _____ mm  = .....	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia recorrida por muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia recorrida por solvente _____ mm  = .....	Rf Muestra (____) - Rf Std (____) /RfStd() X 100  = ..... (Debe estar dentro de ± 10%)

**Registro de muestra con etanol**

	<b>Muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Rf de muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Estándar de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Rf de muestra de <sup>18</sup>F-FDG</b>	<b>Diferencia porcentual de Rf</b>
<b>Blanco t<sub>0</sub></b>	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm /Distancia solvente _____ mm  = .....	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia recorrida por muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia recorrida por solvente _____ mm  = .....	Rf Muestra (____) - Rf Std (____)/RfStd() X 100  = ..... (Debe estar dentro de ± 10%)
<b>Blanco t<sub>0</sub> + 12 Horas</b>	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia solvente _____ mm  = .....	Tiempo de retención <sup>18</sup> F-FDG ( – 1,3 (min) x 20 (mm / min) - 10mm  = .....	Rf M=Distancia recorrida por muestra <sup>18</sup> F-FDG _____ mm / Distancia recorrida por solvente _____ mm  = .....	Rf Muestra (____) - Rf Std (____)/RfStd() X 100  = ..... (Debe estar dentro de ± 10%)

#### Anexo 04. Registro de prueba de endotoxinas bacterianas

**Muestra:**.....**N° Lote:** .....**Fecha:**.....

##### Datos de equipo: probador de endotoxinas

<b>Marca y modelo:</b> Charles River Laboratories/ pts v7.12c	<b>Código:</b>	<b>Fecha calibración</b> <b>/calificación:</b>
--	----------------	---

##### Datos de materiales y reactivos usados

<b>Materiales</b>	<b>Cant.</b>	<b>Lote</b>	<b>Vence</b>
Cartucho de prueba	1		
Agua libre de pirógenos	1 mL		

##### Registro de datos blanco

	<b>CV muestra</b>	<b>CV estandar</b>	<b>Porcentaje recuperacion de picos</b>	<b>Valor de endotoxinas UE/mL</b>
Blanco $t_0$	= .....	= .....	= .....	= .....
Blanco $t_0 + 12$ horas	= .....	= .....	= .....	= .....

##### Registro de datos muestra con etanol

	<b>CV muestra</b>	<b>CV estandar</b>	<b>Porcentaje recuperacion de picos</b>	<b>Valor de endotoxinas UE/mL</b>
Muestra $t_0$	= .....	= .....	= .....	= .....
Muestra $t_0 + 12$ horas	= .....	= .....	= .....	= .....

### Anexo 05. Determinación de pH y aspecto

**Muestra:** .....**Nº Lote:** .....**Fecha:**.....

#### Datos de materiales y reactivos usados

Material	Cantidad	Lote	Vence
Tiras de pH, 1-14	Qs		
Tiras de pH 5,0-10,0	1		
Tiras de pH, 4,0-7,0	1		
Buffer pH = 4,0	Qs		
Buffer pH = 7,0	Qs		

#### Registro de datos blanco

Tiempo	pH	Inspección Visual	Tiempo	pH	Inspección visual
$t_0$	= .....		$t_0 + 8$ horas	= .....	
$t_0 + 2$ horas	= .....		$t_0 + 10$ horas	= .....	
$t_0 + 4$ horas	= .....		$t_0 + 12$ horas	= .....	
$t_0 + 6$ horas	= .....				

#### Registro de datos muestra con etanol

Tiempo	pH	Inspección visual	Tiempo	pH	Inspección visual
$t_0$	= .....		$t_0 + 8$ horas	= .....	
$t_0 + 2$ horas	= .....		$t_0 + 10$ horas	= .....	
$t_0 + 4$ horas	= .....		$t_0 + 12$ horas	= .....	
$t_0 + 6$ horas	= .....				



## Anexo 06. Registro de determinación de pureza radioquímica

**Muestra:** .....**N° Lote:** .....**Fecha:**.....

### Datos de equipo: Radiocromatógrafo (EZ TLC SCANNER)

<b>Marca y modelo:</b> EZ-SCAN/ A1-390	<b>Código:</b>
--	----------------

### Datos de materiales y reactivos usados

Material	Cantidad	Lote	Vence
Agua Milli-Q	0,1 mL		
Fase móvil acetonitrilo 95%	qs	Preparado:	Expira:

### Registro de datos blanco

Tiempo	Pureza radioquímica (%)	Tiempo	Pureza radioquímica (%)
$t_0$	= .....	$t_0 + 8$ horas	= .....
$t_0 + 2$ horas	= .....	$t_0 + 10$ horas	= .....
$t_0 + 4$ horas	= .....	$t_0 + 12$ horas	= .....
$t_0 + 6$ horas	= .....		

### Registro de datos muestra con etanol

Tiempo	Pureza radioquímica (%)	Tiempo	Pureza radioquímica (%)
$t_0$	= .....	$t_0 + 8$ horas	= .....
$t_0 + 2$ horas	= .....	$t_0 + 10$ horas	= .....
$t_0 + 4$ horas	= .....	$t_0 + 12$ horas	= .....
$t_0 + 6$ horas	= .....		

**Anexo 07.** Registro de determinación de pureza radionucleídica y energía del fotopico

**Muestra:** .....**N° Lote.** .....**Fecha:**.....

**Datos de equipo: analizador multicanal (sistema espectrometria gamma)**

<b>Marca y modelo:</b> canberra / inspector 2000	<b>Código:</b>
--	----------------

**Registro de datos blanco**

<b>Tiempo</b>	<b>Pureza radionuclei dica</b>	<b>Energia de fotopico Kev (485,45 a 536,55 KeV)</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Pureza radionucleidica</b>	<b>Energia de fotopico Kev (485,45 a 536,55 KeV)</b>
$t_0$	= .....		$t_0 + 8$ horas	= .....	
$t_0 + 2$ horas	= .....		$t_0 + 10$ horas	= .....	
$t_0 + 4$ horas	= .....		$t_0 + 12$ horas	= .....	
$t_0 + 6$ horas	= .....				

**Registro de datos muestra con etanol**

<b>Tiempo</b>	<b>Pureza Radionuclei dica</b>	<b>Energia de fotopico Kev (485,45 a 536,55 KeV)</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Pureza Radionucleidica</b>	<b>Energia de fotopico Kev (485,45 a 536,55 KeV)</b>
$t_0$	= .....		$t_0 + 8$ horas	= .....	
$t_0 + 2$ horas	= .....		$t_0 + 10$ horas	= .....	
$t_0 + 4$ horas	= .....		$t_0 + 12$ horas	= .....	
$t_0 + 6$ horas	= .....				

**Anexo 08.** Determinación de pureza química aminopoliéter (Kriptofix)

**Muestra:** .....**N° Lote:** .....**Fecha:**.....

**Datos de materiales y reactivos usados**

<b>Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Lote</b>	<b>Expira</b>
Standar solución K222	1 µL	Preparado:	Expira:
Fase móvil (metanol/hidróxido de amonio 30%)	qs	Preparado:	Expira:
Yodo	qs		

**Registro de datos blanco**

	<b>Pureza química (%) Kriptofix (<math>\leq 50 \mu\text{g/mL}</math>)</b>
$t_0$	= .....
$t_0 + 12 \text{ horas}$	= .....

**Registro de datos muestra con etanol**

	<b>Pureza química (%) Kriptofix (<math>\leq 50 \mu\text{g/mL}</math>)</b>
$t_0$	= .....
$t_0 + 12 \text{ horas}$	= .....

## Anexo 09. Determinación de disolventes residuales

**Muestra:** ..... **N° Lote:** ..... **Fecha:** .....

### Datos de equipo: cromatografo de gases

<b>Marca y modelo:</b> bruker / scion 436-gc	<b>Código:</b>
--	----------------

### Solución Standard

<b>Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Lote</b>	<b>Vence</b>
Estándar GC	qs	Preparado:	Expira:

<b>Datos de estándar: etanol</b> $C_{\text{etanol}} = \frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$		<b>Datos de estándar: acetonitrilo</b> $C_{\text{acetonitrilo}} = \frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$	
<b>Área promedio</b>	<b>Tiempo de retención promedio</b>	<b>Área promedio</b>	<b>Tiempo de retención promedio</b>

### Registro de datos blanco

<b>Tiempo</b>	<b>Tiempo de retención</b>	<b>Tiempo de retención</b>	<b>Concentración de etanol</b>	<b>Concentración de acetonitrilo</b>
$t_0$	= .....	= .....	CETOH $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CETOH = ..... % (debe ser <0.5 %)	CACN $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CACN = ..... % (debe ser <0.04 %)
$t_0 + 12 \text{ horas}$	= .....	= .....	CETOH $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CETOH = ..... % (debe ser <0.5 %)	CACN $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CACN = ..... % (debe ser <0.04 %)

### Registro de datos muestra con etanol

<b>Tiempo</b>	<b>Tiempo de retención</b>	<b>Tiempo de retención</b>	<b>Concentración de etanol</b>	<b>Concentración de acetonitrilo</b>
$t_0$	= .....	= .....	CETOH $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CETOH = ..... % (debe ser <0.5 %)	CACN $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CACN = ..... % (debe ser <0.04 %)
$t_0 + 12 \text{ horas}$	= .....	= .....	CETOH $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CETOH = ..... % (debe ser <0.5 %)	CACN $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ Mst) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ PromSt) $\frac{\text{Área}}{\text{Tiempo de retención}} \times 100\%$ CACN = ..... % (debe ser <0.04 %)

## Anexo 10. Registro de control de esterilidad

<b>A. Producto:</b>	<b>B. N° de lote:</b>	<b>C. Fecha producción:</b>
<b>D. Forma farmacéutica:</b>		

### 1. Materiales y equipos:

Material	Lote de preparación	Fecha de expiración
Caldo caseína soya		
Caldo tioglicotato		
EQUIPO	Código	Próxima calibración
Incubadora a 22,5 ± 2,5 °C		
Incubadora a 32,5 ± 2,5 °C		

### 2. Resultados

Medio de cultivo	Muestra	Días de incubación														Resultado (Crecimiento microbiano)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Fecha de lectura:																
Firma de lectura:																
Caldo de tioglicolato (30 a 35 °C)	Muestra 1															
	Muestra 2															
	Control negativo															
Caldo CASO (20 a 25 °C)	Muestra 1															
	Muestra 2															
	Control negativo															

+ = Crecimiento positivo

- = No hay crecimiento.

Para las placas de agar escribir el número de colonias encontradas

Fecha de inicio control (siembra de muestra)	Especificación técnica	Resultado a los 14 días	Condición

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

**Anexo 11.** Características de lotes producidos de radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) en el Centro de Producción de Radiofármacos ESSALUD

N°	Actividad obtenida de radioisótopo $^{18}\text{F}$ mCi	Actividad obtenida de radiofármaco $^{18}\text{F}$ -FDG mCi	Rendimiento del proceso de síntesis	Reporte del proceso automatizado de producción		
				Prueba de sintetizador	Prueba de cassette	Proceso de síntesis
1	4,486	3,322	74%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
2	5,692	3,873	68%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
3	4,884	4,170	85%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
4	6,981	5,043	72%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
5	7,573	5,651	75%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
6	8,450	6,151	73%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
7	8,768	6,595	75%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
8	7,206	5,232	73%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
9	6,758	4,441	66%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
10	8,003	5,424	68%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
11	8,377	5,500	66%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
12	8,531	5,938	70%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
13	8,416	5,800	69%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
14	5,868	5,165	88%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
15	8,515	5,646	66%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
16	6,912	5,803	84%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
17	8,756	5,981	68%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
18	7,494	5,052	67%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
19	7,812	5,505	70%	Exitoso	Exitoso	Exitoso
20	7,428	5,354	72%	Exitoso	Exitoso	Exitoso